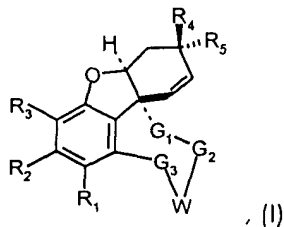


Neue Derivate und Analoga von Galanthamin

Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Benzofuranderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, deren Salze sowie die Verwendung zur

- 5 a) Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit,
- b) Behandlung der Parkinson'schen Krankheit,
- c) Behandlung der Huntington'schen Krankheit (Chorea),
- d) Behandlung der Multiplen Sklerose,
- e) Behandlung der Amyotrophen Lateralsklerose,
- 10 f) Behandlung der Epilepsie,
- g) Behandlung der Folgen des Schlaganfalles,
- h) Behandlung der Folgen des Schädel-Hirn-Traumas,
- i) Behandlung und Prophylaxe der Folgen diffusen Sauerstoff- und Nährstoffmangels im Gehirn, wie sie nach Hypoxie, Anoxie, Asphyxie, Herzstillstand, Vergiftungen, sowie bei
- 15 Komplikationen bei schweren Geburten am Säugling oder bei Narkosen beobachtet werden,
- j) insbesondere auch prophylaktischen Behandlung apoptotischer Degeneration in Neuronen, die durch lokale Radio- oder Chemotherapie von Gehirntumoren geschädigt wurden bzw. werden, und
- 20 k) Behandlung der bakteriellen Meningitis und
- l) Behandlung von Erkrankungen mit apoptotischer Komponente, besonders im Gefolge von amyloid-assoziiierter Zelldegeneration.
- m) Behandlung des Diabetes mellitus, insbesondere, wenn die Krankheit mit Amyloiddegeneration der Inselzellen einhergeht.
- 25 Die erfindungsgemäßen neuen Derivate und Analoga von Galanthamin erhöhen die Muskelkraft und die Ausdauer von Alzheimer-Patienten.

Die erfindungsgemäßen, neuen Verbindungen sind solche der allgemeinen Formel I



worin die Substituenten die nachstehend erläuterten Bedeutungen haben:

R₁ und R₂ sind gleich oder verschieden und bedeuten:

a) Wasserstoff, F, Cl, Br, J, CN, NC, OH, SH, NO₂, SO₃H, PO₃H, NH₂, CF₃, OSO₂(CH₂)_nCF₃,

35 worin n gleich 0, 1 oder 2 ist), OSO₂-Aryl, -Vinyl- oder -Ethynyl;

b) eine niedrige (C_1-C_6), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar) Alkyl-, (Ar) Alkoxygruppe, Cycloalkyl- oder Cycloalkoxygruppe;

c) eine Aminogruppe, die gegebenenfalls durch eine oder zwei gleiche oder unterschiedliche niedrige (C_1-C_6), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar) Alkyl- oder (Ar) Alkylcarbonyl- oder (Ar) Alkoxy-carbonylgruppen substituiert ist oder eine Aminogruppe in welcher eine cyclische Substitution in Form eines allenfalls substituierten Pyrrolidin-, Piperidin-, Morpholin-, Thiomorpholin-, Piperazin-, Homopiperazinrestes aufweist

d) eine $COOH$, $COO(Ar)Alkyl$, CO -amino, mit der Definition der Aminogruppe wie im letzten Absatz unter c), oder eine $CHOH(Ar)Alkyl$ gruppe;

e) eine $-(CH_2)_nX$ (worin $X = Br, Cl, F$ oder J), $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nCHO$, $-(CH_2)_nCOOH$, $-(CH_2)_nCN$, $-(CH_2)_nNC$, $-(CH_2)_nCOAlkyl$, $-(CH_2)_nCOAr$ -Gruppe, worin n 1-4 bedeutet;

f) eine $-(CH_2)_nVinyl$, $(CH_2)_nEthynyl$ gruppe, oder $(CH_2)_nCycloalkyl$ gruppe worin n 0, 1 oder 2 und cycloalkyl einen aliphatischen Ring der Ringgröße von 3-7 beschreibt

g) eine C_3-C_6 substituierte Alkenylgruppe (gegebenenfalls substituiert mit $H, F, Br, Cl, CN, CO_2Alkyl, COAlkyl, COAr$);

h) eine C_3-C_6 substituierte Alkynylgruppe (gegebenenfalls substituiert mit $H, F, Br, Cl, CN, CO_2Alkyl, COAlkyl, COAr$); oder

i) R_1 und R_2 bedeuten gemeinsam $-CH=CH-CH=CH-$, $-O(CH_2)_nO-$ ($n = 1$ bis 3), $-CH=CH-A1$ oder $-CH_2-CH_2-A1-$ wobei für $A1$ NH, O oder S stehen kann;

R_3 dieselbe Bedeutung hat wie R_1 , insbesondere OH und OCH_3 und weiters

R_2 und R_3 gemeinsam $-A_2(CH_2)_nA_2-$ bedeuten, worin n 1 bis 3 ist und A_2 zwei gleiche oder verschiedene Reste ausgewählt von NH, O oder S bedeutet;

R_4 und R_5 sind entweder

a) beide Wasserstoff, oder

b) eine Kombination von Wasserstoff oder einer (Ar) Alkyl-, (Ar) Alkenyl-, oder (Ar) Alkynylgruppe mit

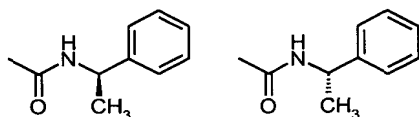
i) OR_6 , worin R_6 Wasserstoff, eine niedrige (C_1-C_{10} , gegebenenfalls verzweigte oder substituierte) Alkylgruppe oder Cycloalkylgruppe, eine C_3-C_{10} substituierte

Silylgruppe (beispielsweise Triethylsilyl, Trimethylsilyl, t-Butyldimethylsilyl oder

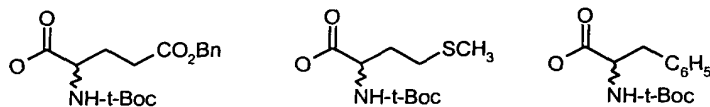
Dimethylphenylsilyl), eine C_2-C_{10} α -Alkoxyalkyl-Gruppe, beispielsweise Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, Methoxymethyl, Ethoxymethyl, (2-Methoxypropyl), Ethoxyethyl, Phenoxy-methyl oder (1-Phenoxyethyl);

ii) $O-CS-NHR_6$ (Thiourethane), worin R_6 die oben genannte Bedeutung hat

iii) $O-CO-NHR_7$ mit der nachstehenden Bedeutung:



iv) O-CO-HR₆, worin R₆ die oben genannte Bedeutung hat, insbesondere Ester mit dem Substitutionsmuster von Aminosäuren (beide Enantiomeren), wie



5 v) NR₇R₇, worin die beiden Substituenten R₇ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, eine niedrige (C₁-C₄), gegebenenfalls verzweigte oder cyclische Alkylgruppe bedeuten oder die beiden Substituenten R₇ sind gemeinsam -(CH₂)_n-, worin n 3 bis 5 ist;

vi) NH-COR₆ (Amid), worin R₆ die oben genannte Bedeutung hat;

10 vii) S-R₆, worin R₆ Wasserstoff oder eine niedrige (C₁-C₁₀), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkylgruppe ist, und worin R₆ die oben genannte Bedeutung hat;

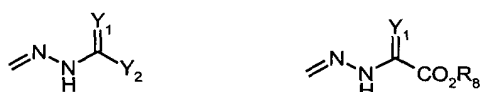
viii) SO_nR₈, worin n 0, 1 oder 2 ist, worin R₈ eine (C₁-C₁₀), gegebenenfalls verzweigte oder cyclische, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkylgruppe ist.

15 Wenn R₄ Wasserstoff ist, kann R₅ OH, CN, CO₂-Alkyl, CONR_aR_b, worin R_a Wasserstoff, eine niedrige (C₁ - C₆), gegebenenfalls verzweigte, cyclische, allenfalls substituierte Alkylgruppe und R_b Wasserstoff, eine niedrige (C₁ - C₆), gegebenenfalls verzweigte, oder substituierte Alkylgruppe ist, oder R_a+R_b sind gemeinsam -(CH₂)_n-, worin n 2 bis 6 bedeutet, oder -(CH₂)_nE(CH₂)_n-, worin E gleich NH, N-Alkyl, O, oder S und n 0 bis 5 ist, Aryl (Phenyl oder Naphthyl), 6-π Heterozyklus, (wie
20 beispielsweise Imidazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl und substituierte Varianten derselben), oder Imidazolinyl, Thiazolinyl oder Oxazolinyl sein.

Für den Fall, daß R₅ nicht Wasserstoff ist, kann R₄ auch OH sein.

25 R₄ und R₅ können gemeinsam Carbonyl (=O), Hydrazon (=N-NH-R₉, =N-NR₉R₁₀ oder Oxim (=N-OR₁₀) sein, worin R₉ Wasserstoff, eine niedrige (C₁-C₆), gegebenenfalls verzweigte oder cyclische, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl- oder (Ar)Alkylcarbonyl- (Ar)Alkylcarbonyloxygruppe oder eine Sulfonsäuregruppe, wie Tosyl oder Mesyl ist, und R₁₀ Wasserstoff, eine niedrige (C₁-C₆), gegebenenfalls verzweigte oder cyclische, gegebenenfalls
30 substituierte (Ar)Alkyl- oder (Ar)Alkylcarbonylgruppe, eine Sulfonsäuregruppe, wie eine Tosyl- oder Mesylgruppe ist.

R₄ und R₅ können gemeinsam Substituenten der Art



sein, worin Y_1 , Y_2 gleich oder verschieden sind und O, S, NH oder N- R_9 (freie Valenzen sind in jedem Fall Wasserstoff) bedeuten, oder für den Fall, daß Y_1 NH und Y_2 N- R_9 ist, können R_4 und R_5 durch $-(CH_2)_n-$ ($n = 2, 3$ oder 4) verbunden sein.

G₁: $-(CH_2)_x-$, worin x 1 oder 2 ist;

5 G₂: $-(CH_2)_y-$, worin y 0 bis 2 ist;

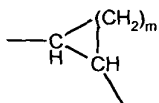
G₃: $-(CH_2)_z-$, worin z 0 bis 3 ist, Carbonyl oder Thiocarbonyl ist, mit der Maßgabe, daß $x+y+z$ gemeinsam wenigstens 2 und höchstens 4 sind oder worin G_3 $-CH(OH)-$ oder $-C(OH)=$ bedeutet.

10 G₁ und G₂ können gemeinsam oder getrennt auch bedeuten:

$-C(R_{11} R_{12})-$, worin R_{11} und R_{12} Wasserstoff, OH, eine niedrige, gegebenenfalls verzweigte oder cyclische, gegebenenfalls substituierte (Ar) Alkyl-, Aryl-, (Ar) Alkyloxy- oder Aryloxygruppe oder gemeinsam eine Alkylspirogruppe (C₃-C₇-Spiroring)

oder G_1 und G_2 bedeuten gemeinsam

15



worin m 1 bis 7 ist.

W kann die folgenden Bedeutungen haben:

a) $CR_{13}R_{14}$, worin R_{13} Wasserstoff und R_{14} die Reste $-(CH_2)_nNR_7R_7$ oder $-CO-NR_7R_7$ oder $-COOR_7$ bedeuten, wobei n die Werte 0 bis 2 annehmen kann und R_7 wie oben definiert ist, oder R_7R_7 durch $-(CH_2)_n-$ (worin n 3 bis 5 ist) einen Ring bilden, wobei die Substituenten R_{13} und R_{14} vertauscht sein können.

b) N-Phenyl (wobei der Phenylrest gegebenenfalls mit Fluor, Brom, Chlor, (C₁-C₄) Alkyl, CO₂ Alkyl, CN, CONH₂, oder Alkoxy substituiert ist), oder N-Thien-2 oder 3-yl, oder N-Fur-2 oder 3-yl oder einen N-1,3,5-Triazinyl bedeutet, wobei der Triazinrest weiter mit Cl, OR₆ oder NR₇R₇ substituiert sein kann, und R_6 bzw. R_7 die oben angeführte Bedeutung haben;

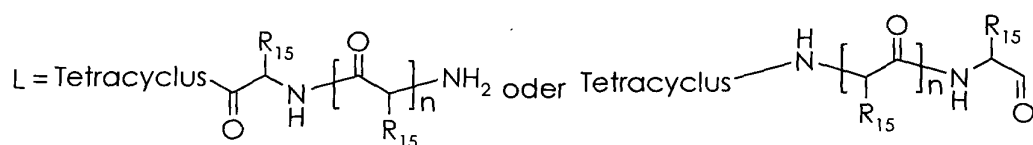
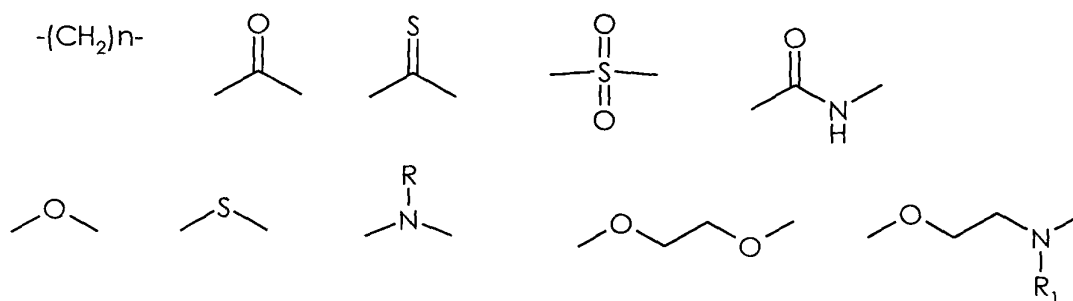
c) einen der nachstehend wiedergegebenen Substituenten

30

35

worin J keine Bindung oder $-(CH_2)_n-$, mit $n = 0$ bis 3, Carbonyl, Thiocarbonyl, O, S, $-SO-$ oder SO_2 bedeutet, R_6 die oben abgegebene Bedeutung hat, und weiters Q als $-(CH_2)_nM^*-(CH_2)_m-$ definiert ist, wobei $n = 0$ bis 4 und $m = 0$ bis 4 und M^* Alkynyl, Alkenyl, disubstituiertes Phenyl,

disubstituiertes Thiophen, disubstituiertes Furan, disubstituiertes Pyrazin, disubstituiertes Pyridazin, einen Peptidspacer L oder einen heterocyclischen Spacer HS darstellt, wobei diese Definition des Spacers weiters durch folgende Formelbilder



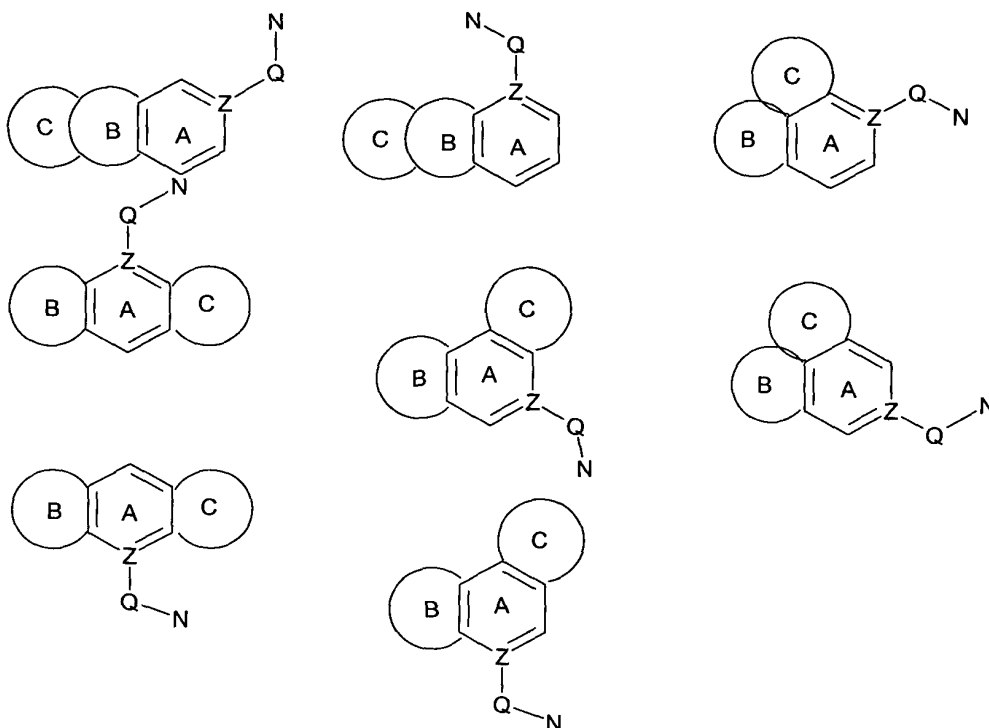
$P = \text{CH oder N}$
 $T = \text{CH oder N}$
 $X = \text{NR}_6, \text{O oder S}$
 $Z = \text{CH oder N}$

5

definiert ist, in denen R_{15} die Seitenkette von D-, L-, D,L-Aminosäuren oder unnatürlichen Aminosäuren bedeutet, und für den Fall von $n > 1$ R_{15} in den einzelnen Resten jeweils eine gleiche oder verschiedene Seitenkette von D-, L-, D,L-Aminosäuren oder unnatürlichen

10 Aminosäuren bedeutet, wobei diese Formeln so zu verstehen sind, daß das Atom N neben Q jeweils mit G2 und G3 der Formel I verbunden ist;

d) W kann über den Spacer Q auch mit einem tricyclischen Substituenten (Tr) verbunden sein, wobei die tricyclischen Substituenten durch folgende Formelbilder definiert werden,



und diese Formeln so zu verstehen sind, dass das Atom N neben Q jeweils mit G2 und G3 der Formel I verbunden ist und Q und Z die unter c) angegebene Bedeutung haben.

5

Die trizyklischen Substituenten (Tr) bedeuten ein tricyclisches Ringsystem, mit wenigstens einem heterocyclischen Ring als Ringbestandteil und eine Bindungsstelle an einem Kohlenstoffatom eines anellierten Benzolringes desselben, wobei Tr gegebenenfalls wenigstens einfach substituiert ist, worin der Ring A ein gegebenenfalls substituierter Benzolring und einer der Ringe B und C ein gegebenfalls substituierter heterocyclischer Ring ist und der andere ein substituierter 4-14-gliedriger, vorzugsweise 5-7-gliedriger Ring ist, der ein oder mehrere Heteroatome im Ring enthalten kann. Der Benzolring ist gegebenenfalls wenigstens einmal weiter substituiert, wobei diese Substituenten Halogene, wie Fluor und Chlor, Halogeno-C₁-C₃-Alkylgruppen, wie Trifluormethyl, C₁-C₃-Alkylgruppen, wie Methyl, C₁-C₃-Alkoxygruppen, wie Methoxy, und die Hydroxygruppe sein können, wobei Halogene, wie Fluor bevorzugt sind.

10

15

Der gegebenenfalls substituierte heterocyclische Ring B oder C ist beispielsweise ein 4 bis 14-gliedriger Ring, vorzugsweise ein 5 bis 7-gliedriger Ring. Das wenigstens eine Heteroatom des heterocyclischen Ringes (1 bis 3 Heteroatome sind möglich) kann Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel, sein. Insbesondere sind die Ringe B oder C Pyridin, Pyrazin, Pyrimidin, Imidazol, Furan, Thiophen, Pyrrolidin, Piperidin, Hexamethylenimin, Tetrahydrofuran, Piperazin, Morpholin und Thiomorpholin, wobei 5 bis 7-gliedrige nichtaromatische Ringe, die ein oder zwei gleiche oder verschiedene Heteroatome haben können, bevorzugt sind.

20

Der Ring B oder C kann auch ein nichtaromatischer, heterocyclischer Ring enthaltend 1-3 Heteroatome, wie Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel und nichtaromatische heterocyclische Ringe mit einem Stickstoffatom und einem weiteren Heteroatom, das Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ist, sein.

5

"5 bis 8-gliedrige Ringe B oder C" sind 5 bis 8-gliedrige heterocyclische oder alicyclische Ringe, oder Kohlenstoffringe, die wenigstens einfach substituiert sind. Diese 5 bis 8-gliedrigen Kohlenstoff-Ringe können sein ein Benzolring oder ein gesättigter oder ungesättigter Ring, beispielsweise Benzol, Cyclopentan, Cyclopenten, Cyclohexan, Cyclohexen, Cyclohexadien, Cycloheptan, Cyclohepten und Cycloheptadien.

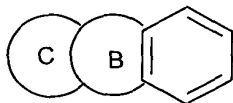
10

Wenn die Ringe B oder C wenigstens ein Heteroatom enthalten, (z.B. 1-3 Heteroatome, wie Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel usw.), d.h., wenn der Ring B oder C ein heterocyclischer Ring ist, kann er aromatisch sein oder nicht. Solche aromatischen, heterocyclischen Ringe sind

15

beispielsweise Pyridin, Furan, Thiophen. Bevorzugte nichtaromatische, heterocyclische Ringe sind die oben angegebenen Beispiele für die Ringe B oder C.

Demnach kann der tricyclische Substituent Tr ein kondensierter Benzolring der allgemeinen Formel



20

sein. Beispiele hierfür sind

Carbazol,

25

1,2,3,4-4a,9a-Hexahydrocarbazol,

9,10-Dihydroacridin,

1,2,3,4-Tetrahydroacridin,

10,11-Dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin,

5,6,11,12-Tetrahydrodibenz[b,g]azocin,

30

6,11-Dihydro-5H-dibenz[b,e]azepin,

6,7-Dihydro-5H-dibenz[c,e]azepin,

5,6,11,12-Tetrahydrodibenz[b,f]azocin,

Dibenzofuran,

9H-Xanthen,

35

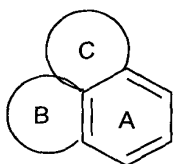
1-O-11-Dihydrobenz[b,f]oxepin,

6,11-Dihydrobenz[b,e]oxepin,

6,7-Dihydro-5H-dibenz[b,g]oxacin,

- Dibenzothiophen,
 9H-Thioxanthen,
 10,11-Dihydrodibenzo[b,f]thiepin,
 6,11-Dihydrodibenzo[b,e]thiepin,
 5 6,7-Dihydro-5H-dibenzo[b,g]thiocin,
 10H-Phenothiazin,
 10H-Phenoxazin,
 5,10-Dihydrophenazin,
 10,11-Dibenzo[b,f]-[1,4]thiazepin,
 10 2,3,5,6,11,11a-Hexahydro-1H-pyrrolo[2,1-b][3]benzazepin,
 1-O,11-Dihydro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin,
 5,11-Dihydrodibenz[b,e][1,4]oxazepin,
 5,11-Dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin,
 10,11-Dihydro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin,
 15 1,2,3,3a,8,8a-Hexahydropyrrolo[2,3b]indol.

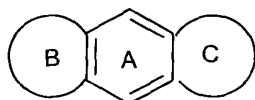
Der tricyclische Substituent Tr kann ein kondensierter Benzolring der allgemeinen Formel



- 20 sein und beispielsweise bedeuten:
 1H,3H-Naphth[1,8-cd][1,2]oxazin,
 Naphth[1,8-de]-1,3-oxazin,
 Naphth[1,8-de]-1,2,-oxazin,
 25 1,2,2a,3,4,5-Hexahydrobenz[cd]indol,
 2,3,3a,4,5,6-Hexahydro-1H-benzo[de]chinolin,
 4H-Pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin,
 1,2,5,6-Tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin,
 5,6-Dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin,
 30 1H,5H-Benzo[ij]chinolizin,
 2,3,6,7-Tetrahydro-1H,5H-benzo[ij]chinolizin,
 Azepino[3,2,1-hi]indol,
 1,2,4,5,6,7-Hexahydroazepino[3,2,1-hi]indol,
 1H-Pyrido[3,2,1-jk][1]benzazepin,
 35 5,6,7,8-Tetrahydro-1H-pyrido[3,2,1-jk][1]benzazepin,
 1,2,5,6,7,8-Hexahydro-5H-pyrido[3,2,1-jk][1]benzazepin,

2,3-Dihydro-1H-benz[de]isochinolin,
 1,2,3,4,4a,5,6,7-Octahydronaphth[1,8-bc]azepin,
 2,3,5,6,7,8-hexahydro-1H-pyrido[3,2,1-jk][1]benzazepin.

- 5 Der tricyclische Substituent Tr kann ein kondensierter Benzolring der allgemeinen Formel



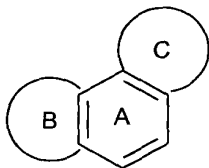
sein. Beispiele für diese Verbindungen sind :

10

1,2,3,5,6,7-Hexahydrobenzo[1,2-b:4,5b']dipyrrol,
 1,2,3,5,6,7-Hexahydrocyclopent[f]indol,
 1,2,3,6,7,8-Hexahydrocyclopentan[e]indol oder
 2,3,4,7,8-Hexahydro-1H-cyclopenta[f]chinolin.

15

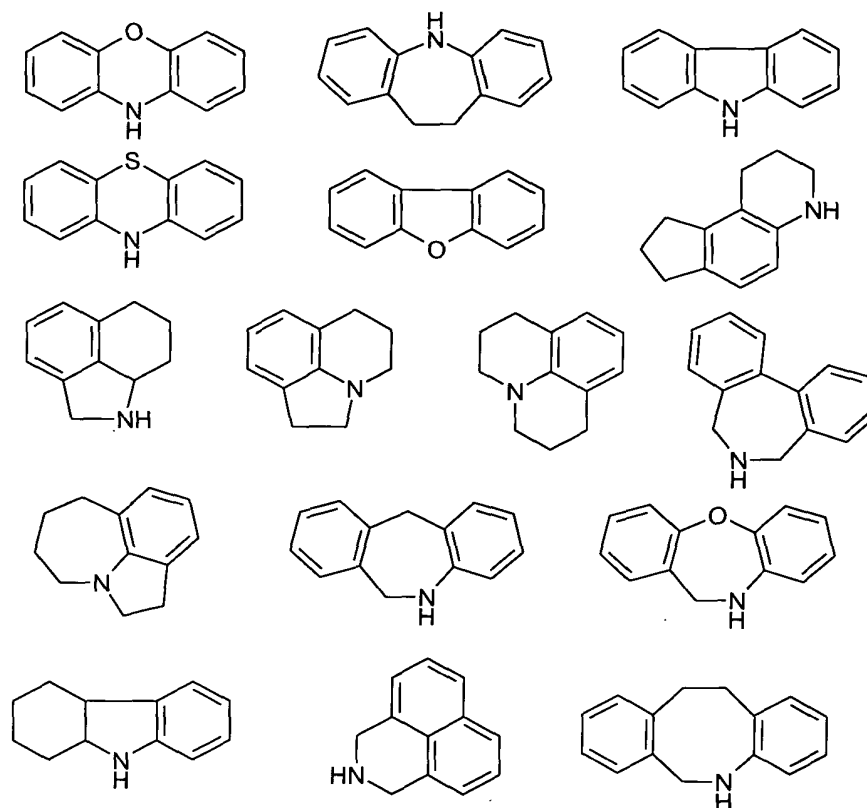
Der tricyclische Substituent Tr kann ein kondensierter Benzolring der allgemeinen Formel



- 20 sein. Beispiele hierfür sind:

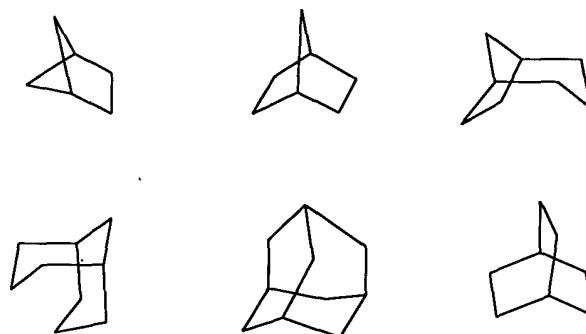
1,2,3,6,7,8-Hexahydrocyclopent[e]indol oder
 2,3,4,7,8,9-Hexahydro-1H-cyclopenta[f]chinolin.

- Weitere Beispiele für den tricyclischen Substituenten Tr sind kondensierte Benzolringe der
 25 folgenden Formeln wobei die Bindungsstelle zu Q den Platz eines beliebigen Wasserstoffatoms
 einnehmen kann:



Weiters kann Tr ein cyclischer oder bicyclischer Kohlenwasserstoff sein der durch folgende Formel bezeichnet wird:

5



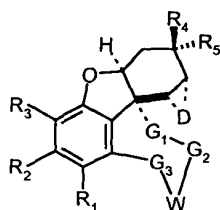
Jeder Substituent Tr kann weiters durch einen oder mehrere Substituenten R₁ substituiert sein, wobei die Definition des Substituenten R₁ dieselbe wie bei Formel I ist.

10

e) W kann weiters -NH-, -S-, -SO- oder -SO₂- bedeuten.

Die Erfindung betrifft weiters Verbindungen der allgemeinen Formel II

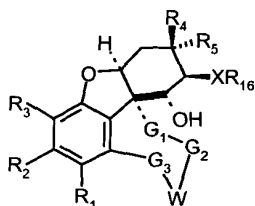
15



(II)

5 worin D für NH, N-Alkyl, N-Acyl, Sauerstoff oder Schwefel steht und worin die Substituenten R₁ bis R₅, G₁ bis G₃ sowie W die oben bei der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können.

Weiters betrifft die Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel III

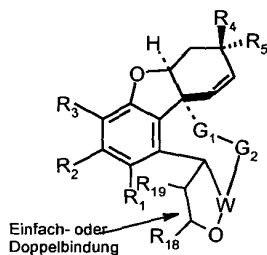


(III)

10

15 worin X-R₁₆ ein Substituent ist, in dem X Sauerstoff oder Schwefel und R₁₆ Wasserstoff oder eine niedrige (C₁-C₁₀), gegebenenfalls verzweigte oder cyclische, gegebenenfalls substituierte (Ar) Alkyl-Gruppe ist, und worin die Substituenten R₁ bis R₅, G₁ bis G₃ sowie W die oben bei der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können.

Die Erfindung erstreckt sich auf Verbindungen der allgemeinen Formel IV



(IV)

20

25 worin W CH oder N darstellt und R₁₈ und R₁₉ Wasserstoff, Alkyl-, Aryl- oder Aralkyl bedeutet und in der die die Substituenten R₁₈ und R₁₉ tragenden C-Atome miteinander über eine Einfach- oder eine Doppelbindung verknüpft sind und in der die Substituenten R₁ bis R₅ sowie G₁ und G₃ die bei der allgemeinen Formel I oben angegebenen Bedeutungen haben.

Bevorzugt ist es, wenn in der Verbindung der allgemeinen Formel IV der Substituent W Stickstoff ist und/oder der Substituent $G_1 - (CH_2)_x -$, worin x gleich 1 oder 2 ist und $G_2 - (CH_2)_y -$, worin y gleich 0 bis 2 ist, mit der Maßgabe, daß x + y gemeinsam wenigstens 2 und höchstens 4 bedeuten.

5 **Trennung der optischen Isomeren von rac. Norgalanthamin:**

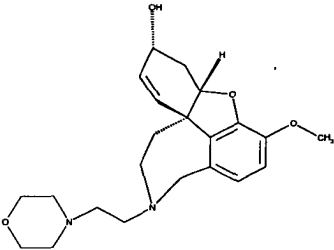
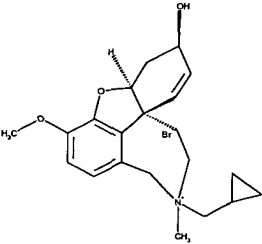
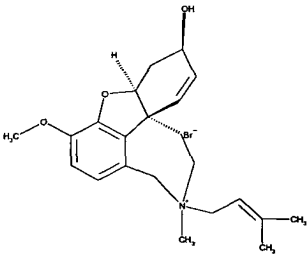
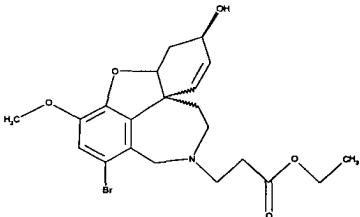
Die Erfindung beinhaltet außerdem ein Verfahren zur chiralen Trennung von
(6R)-3-Methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2benzazepin-6-ol
(Norgalanthamin) (4)

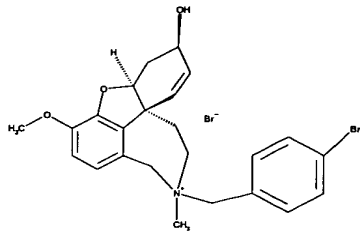
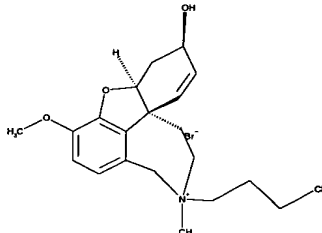
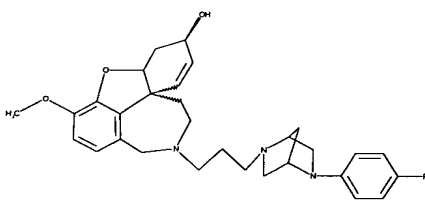
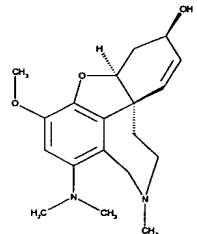
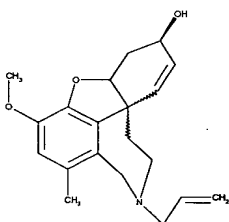
- 10 Die Trennung der (+) und (-) Isomeren erfolgt durch fraktionierte Kristallisation in der Weise, daß
- eine Lösung oder Suspension des optischen Isomerengemisches in der 3 bis 50 fachen Menge
 - eines Lösungsmittels, wie Wasser, Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, Aceton oder Mischungen dieser Lösungsmittel, vorwiegend Methanol
- 15 • mit der äquimolaren Menge oder einem Überschuß einer chiralen Säure (unsubstituierte, einfach oder mehrfach substituierte (+) oder (-) Weinsäure, Zitronensäure, Milchsäure, vorzugsweise (+)-O,O-Di-p-Toluoylweinsäure, die in einem der oben genannten Lösungsmittel gelöst ist, zugegeben oder vorgelegt - und die Lösung oder Suspension des optischen Isomerengemisches zugegeben wird,
- 20 • daß die Lösung mit aus dem natürlichen (-) Galanthaminderivaten und chiralen org. Säuren, wie (+)-O,O-Di-p-Toluoylweinsäure, hergestellten Kristallen eingimpft wird
- und bei - 40 bis +20 Grad, vorzugsweise 0 Grad 2-24 Stunden oder länger stehen gelassen wird.
 - daß die gebildeten Kristalle filtriert und getrocknet werden,
- 25 • anschließend mit Überschuss NH_4OH versetzt und mit organischem Lösungsmittel, wie Chloroform, Methylenchlorid, Ethylacetat, Butylacetat, Diethylether, t-Butylmethylether, Dibutylether, Petrolether, Xylol, Benzol, Toluol oder ähnlichen Lösungsmitteln extrahiert und durch Destillation des Lösungsmittels das entsprechenden (-) Norgalanthamin isoliert wird.
- 30 In diesem Verfahren ergibt Einengen der Mutterlauge, Aufnehmen im Überschuss NH_4OH , Extraktion mit einem organischen Lösungsmittel (wie oben angegeben) und Eindampfen weitere Fraktionen von Norgalanthamin, aus dem in gleicher Weise wie oben kann mit chiralen organischen Säuren, wie (-)-O,O-Di-p-Toluoylweinsäure das (+) Norgalanthamin hergestellt werden.
- 35 Die, nach der Erfindung erhaltenen Produkte können durch ein geeignetes Verfahren gereinigt werden, beispielsweise Sublimation, fraktionierte Kristallisation oder Chromatographie.

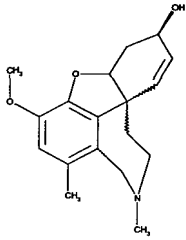
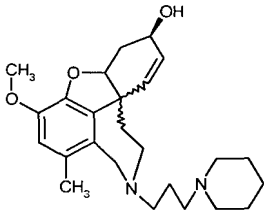
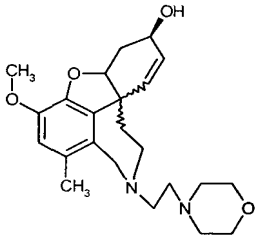
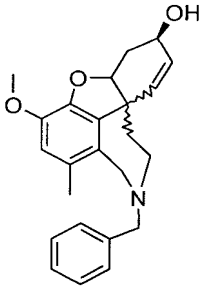
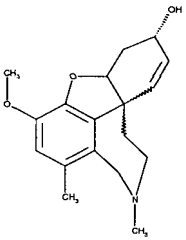
Unter den erfindungsgemäßen Verbindungen sind insbesondere die nachstehend genannten Verbindungen in Betracht gezogen:

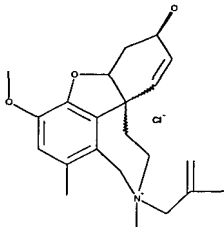
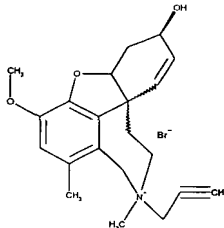
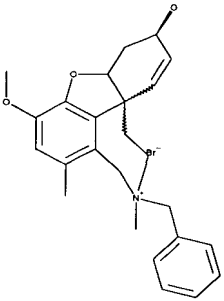
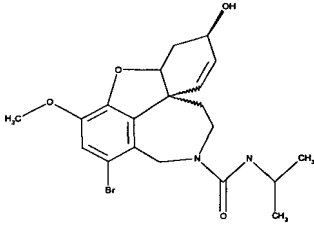
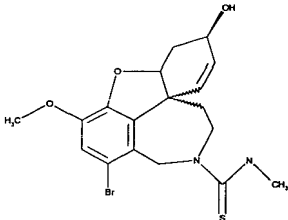
In der nachstehenden Übersicht bedeutet „AChE“: Acetylcholinesterase,

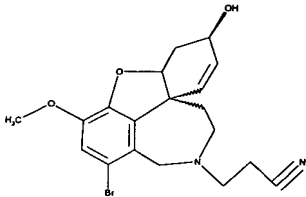
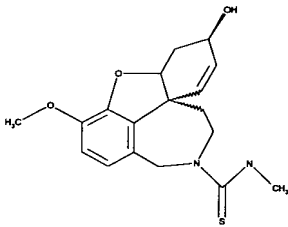
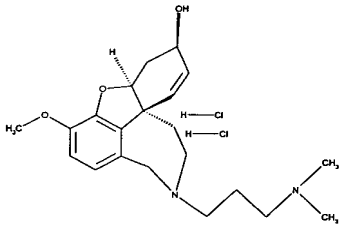
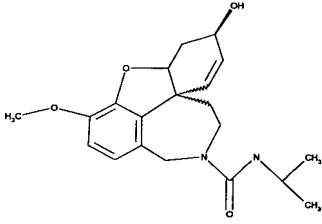
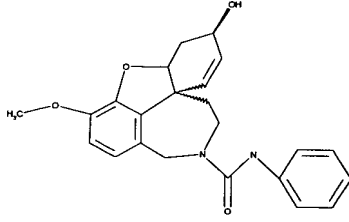
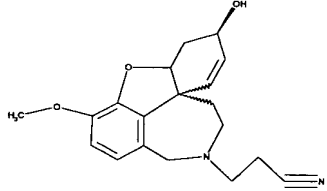
- 5 „BChE“: Butyrylcholinesterase, „hr“: human rekombinant, „mE“: Vorinkubation des Enzyms mit Hemmstoff und „IC₅₀“: Konzentration, bei der eine 50%ige Hemmung eintritt.

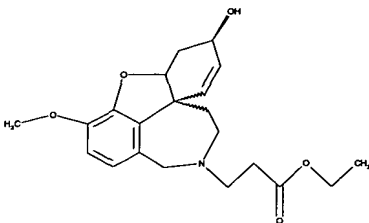
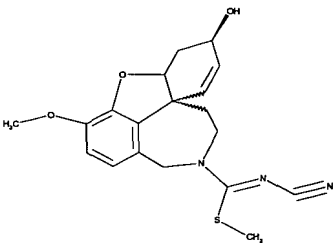
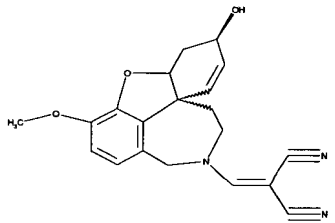
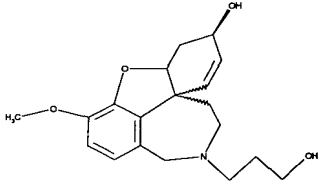
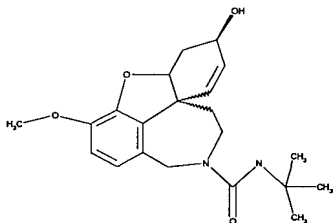
Substanz- Code	Struktur	IC ₅₀ (AChE, mE, hr)	IC ₅₀ (BChE, mE, hr)	Labor- Code	Patent Beispiel- Numm r
SPH-1118		100	200	Ro 22	77
SPH-1146		1,2	3,6	TK 66/1	136
SPH-1149		0,2	0,21	HM 104	137
SPH-1162		200		CI 2-1, CB 19	138

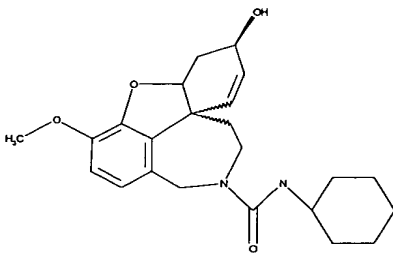
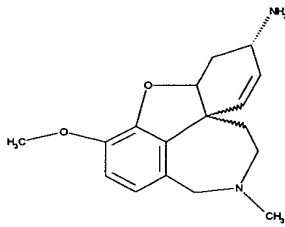
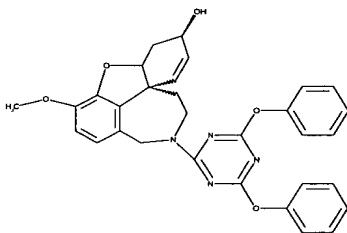
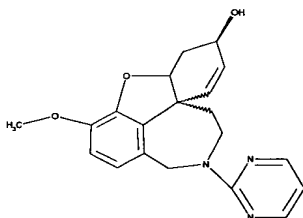
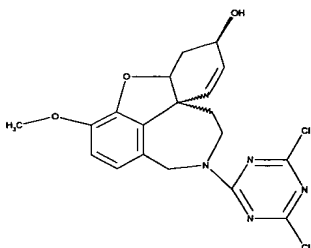
Substanz- Cod	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code	Pat nt Beispi l- Numm r
SPH-1184		0,2	0,6	LCz 225/1	139
SPH-1191		0,35	4,4	LCz 205	140
SPH-1196		5,2	5	TK 36-2	30
SPH-1163		200	0,47	MH 7-1-1	35
SPH-1199		200	2,3	MH 25-1	102

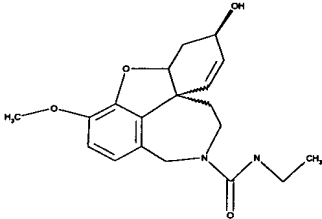
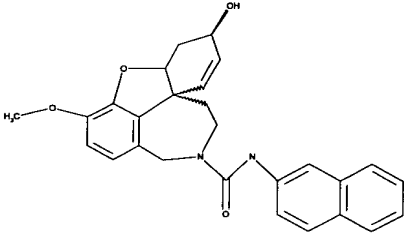
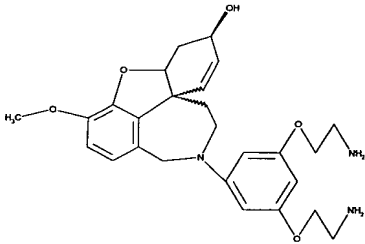
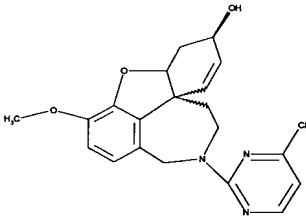
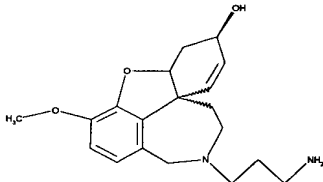
Substanz- Cod	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Cod	Pat nt B ispiel- Nummer
SPH-1200		200	17	MH 30-1	88
SPH-1201		46	0,6	MH-29-1	105
SPH-1202		200	5,2	MH-28-1	104
SPH-1203				MH-26-1	103
SPH-1204		200	200	MH 31-2	89

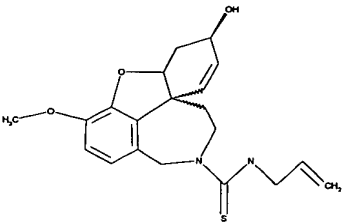
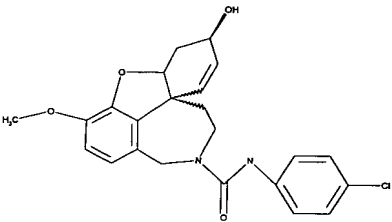
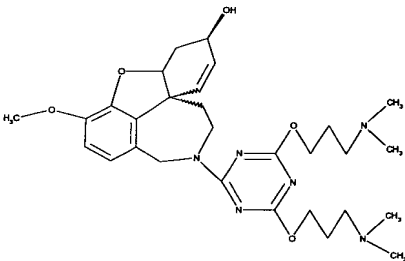
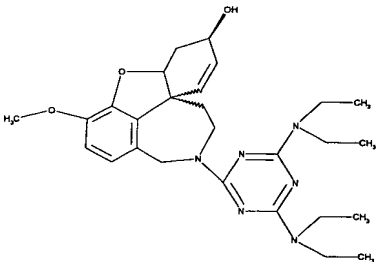
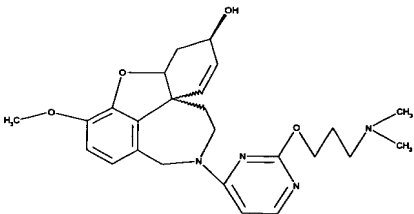
Substanz- Cod	Struktur	IC ₅₀ (AChE, mE, hr)	IC ₅₀ (BChE, mE, hr)	Labor- Cod	Pat nt B ispiel- Nummer
SPH-1205		70	2,4	MH 33	90
SPH-1206		78	2,5	MH 38-1	91
SPH-1207		47	0,7	MH 39-1	92
SPH-1208		200	25	CB 2	141
SPH-1209		31	20	CB 5	142

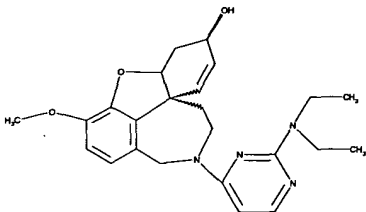
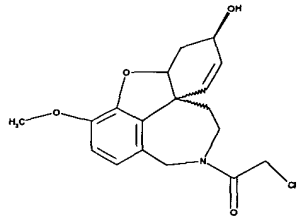
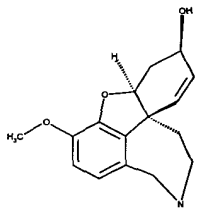
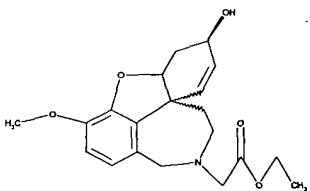
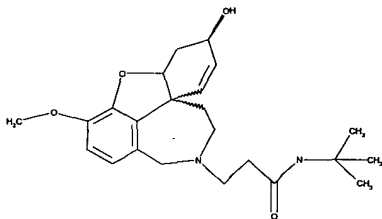
Substanz- Cod	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Cod	Pat nt B ispi l- Numm r
SPH-1210		200	43	CB 4	143
SPH-1211		23	30	CB 13, CB 29	27
SPH-1213		6	10	TK 96/3	71
SPH-1214		4,2	200	CB 34, CB 34-2	19
SPH-1215		70	200	CB 33	23
SPH-1216		90	200	CB 35	44

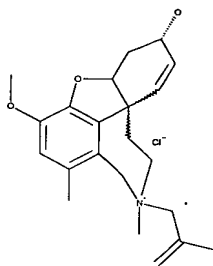
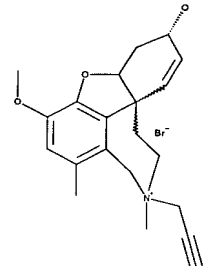
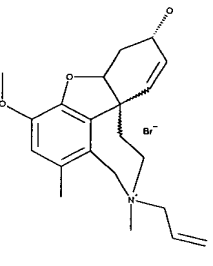
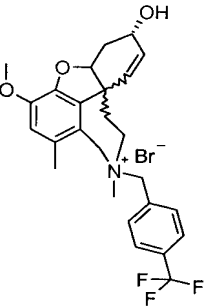
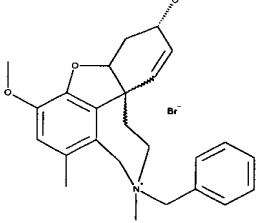
Substanz- Cod	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code	Pat nt B ispi l- Numm r
SPH-1217		9,5	17	CB 28	40
SPH-1218		25	0,54	CB 30	8
SPH-1219		28,5	200	CB 36	31
SPH-1220		7,2	21	CB 41	45
SPH-1221		4,8	200	CB 45	20

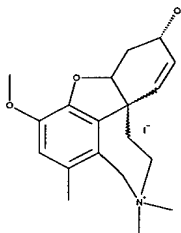
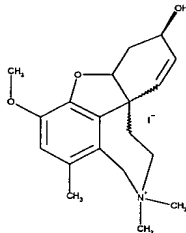
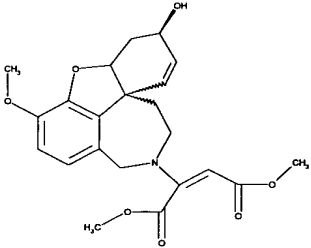
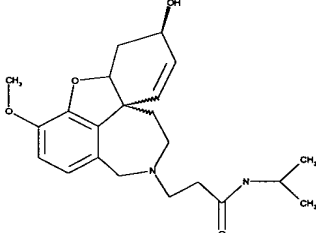
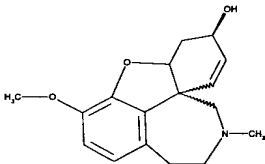
Substanz- Cod	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Cod	Patent B ispiel- Nummer
SPH-1222		6,7	200	CB 46	22
SPH-1227		40	6	HM 38	144
SPH-1228		200	200	CB 43	15
SPH-1229		38	30	CB 52	9
SPH-1230				CB 53	13

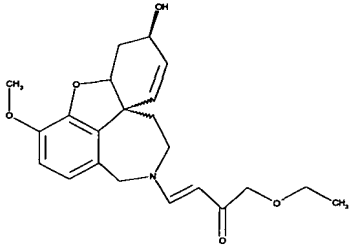
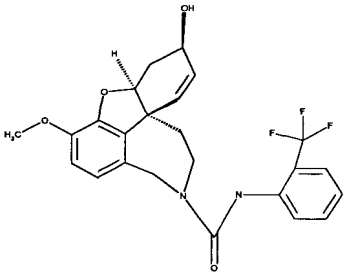
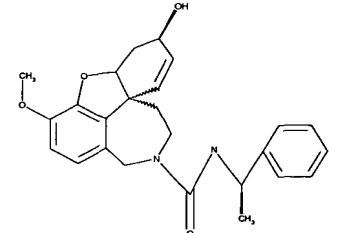
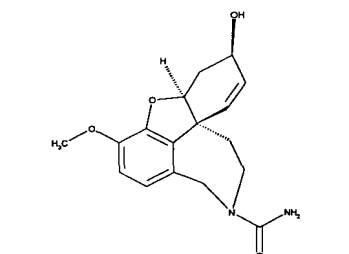
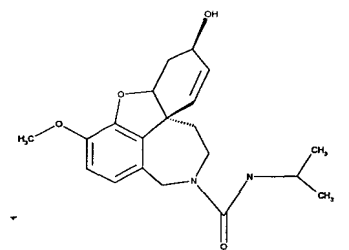
Substanz- Cod	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Cod	Patent B ispi l- Nummer
SPH-1231		33	200	CB 49	21
SPH-1232		36	200	CB 50	26
SPH-1233		200	200	CB 51	16
SPH-1234		66	200	CB 56	10
SPH-1235		3,4	11	CB 42	46

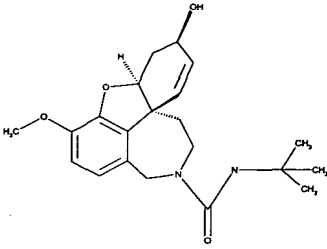
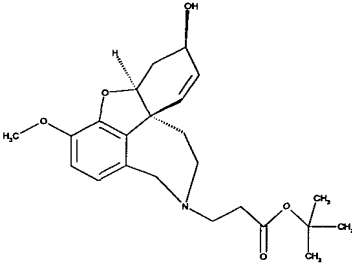
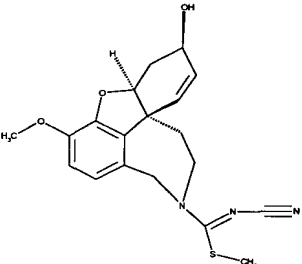
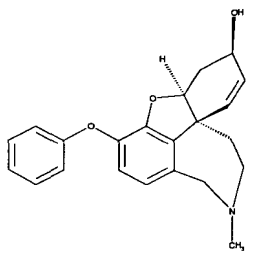
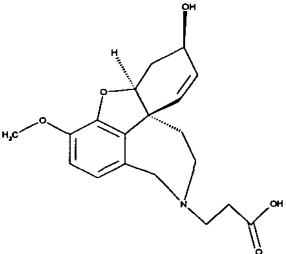
Substanz- Cod	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code	Pat nt B ispi l- Nummer
SPH-1236		21	200	CB 48	28
SPH-1237		24	200	CB 47	24
SPH-1242		70	40	CB 55	17
SPH-1243		40	200	CB 58	14
SPH-1244		7,6	36	CB 57	12

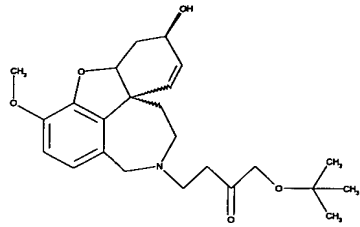
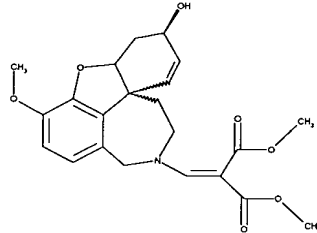
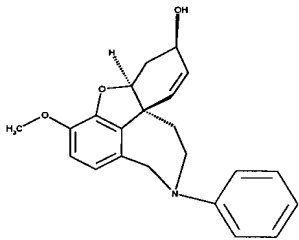
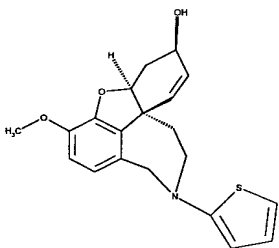
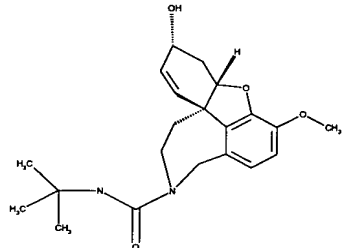
Substanz- Cod	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code	Pat nt Beispi l- Numm r
SPH-1245		25	200	CB 59	11
SPH-1246		17,5	20	MR 16	18
SPH-1247		2,4	4	MR 17	48-Stufe 1
SPH-1248		40	90	MR 7	34
SPH-1249		45	26	MR 13	43

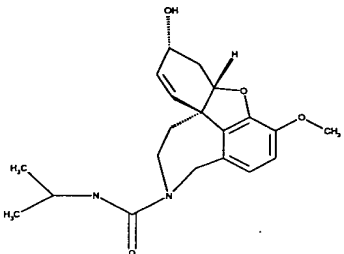
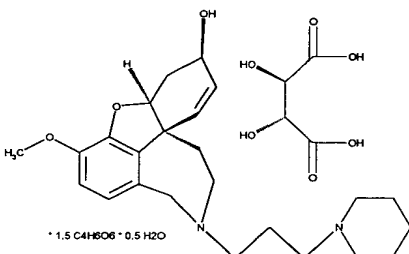
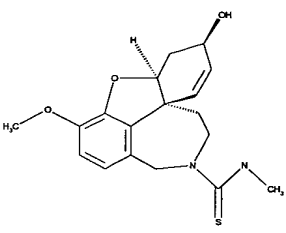
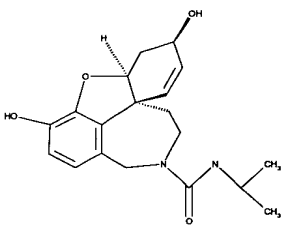
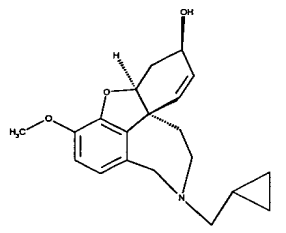
Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Cod	Pat nt Beispi l- Nummer
SPH-1250		200	95	MH-66	94
SPH-1251		59	45	MH-71	95
SPH-1252		200	52	MH-72	96
SPH-1253		60	5,4	MH-75	97
SPH-1254		200	3	MH-76	98

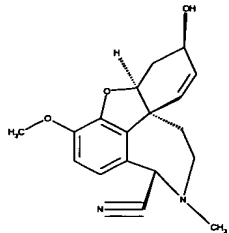
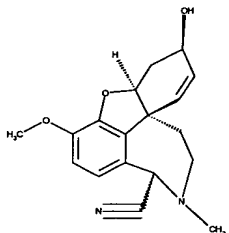
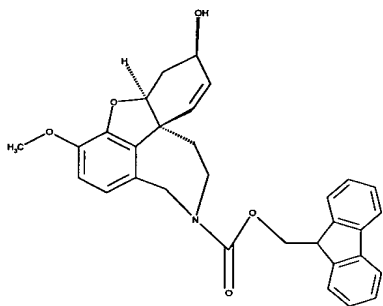
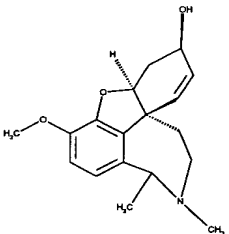
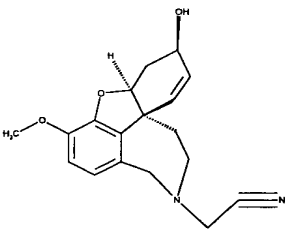
Substanz- Cod	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Cod	Pat nt B ispi l- Nummer
SPH-1255		200	200	MH-81	99
SPH-1256		200	14	MH-83	93
SPH-1259		140	80	HM 60	29
SPH-1262		54,5	36	MR 14	42
SPH-1263		200	200	Ap 74	1

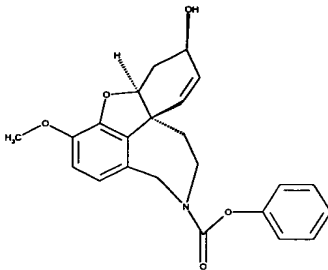
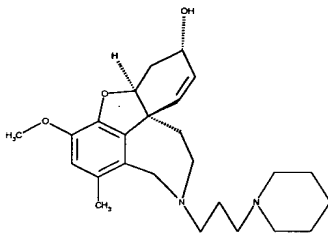
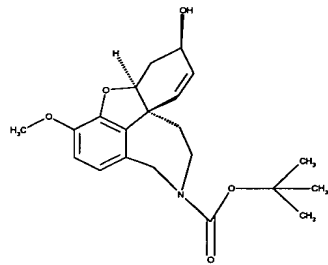
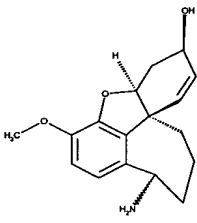
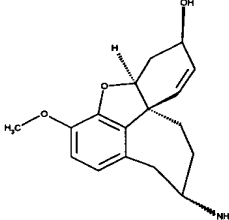
Substanz- Cod	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Cod	Patent B ispiel- Numm r
SPH-1264		50	200	HM 58	33
SPH-1266		30	200	CB 75	59
SPH-1267		30	200	CB 73	25
SPH-1268		44	200	CB 78	55
SPH-1269		2,6	10	CB 85	57

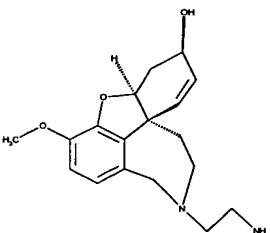
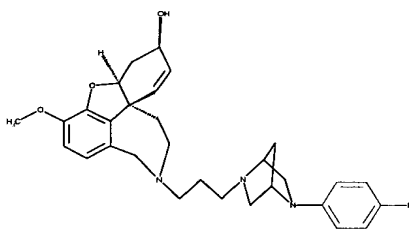
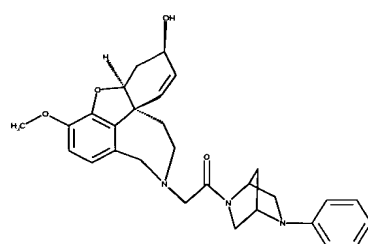
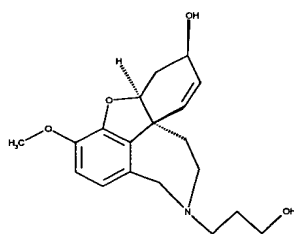
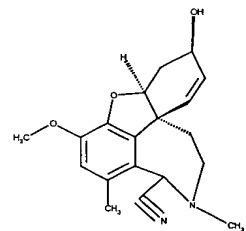
Substanz- Cod	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Cod	Patent Beispiel- Numm r
SPH-1270		2,5	7	CB 86	58
SPH-1271		15	4	CB 87	69
SPH-1272		6,7	30	CB 81	60
SPH-1273		21	3,4	CB 99, BK 10	145
SPH-1276		42	40	CB 89	68

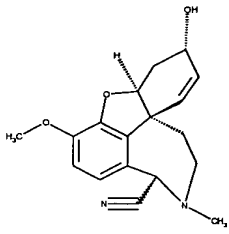
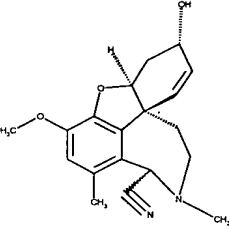
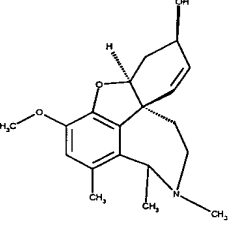
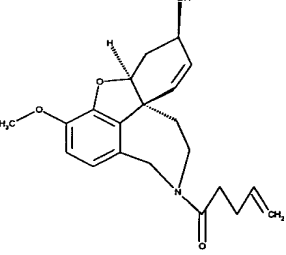
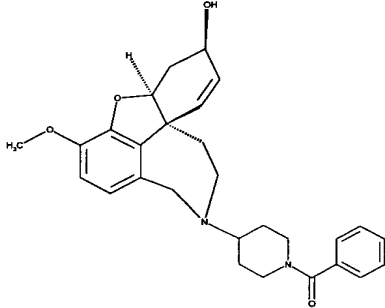
Substanz- Cod	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Cod	Pat nt B ispi l- Numm r
SPH-1277		33	7,3	HM 57	41
SPH-1278		100	32	HM 60	32
SPH-1280		0,5	0,24	CB 98	48
SPH-1282		4	0,54	CB 100, BK 11	49
SPH-1283		93	100	DD 9	76

Substanz- Cod	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code	Patent B ispi I- Nummer
SPH-1284		8	90	DD 10	75
SPH-1286		0,3	1,5	BK-32-1-3, AH 8	72
SPH-1287		18,5	63	HM 109	56
SPH-1288		6,3	60	HM 112, DD 13	146
SPH-1289		0,7	1,2	HM 117	61

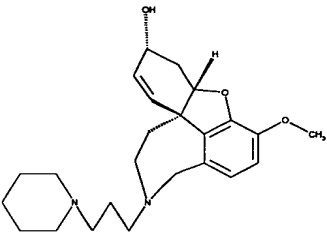
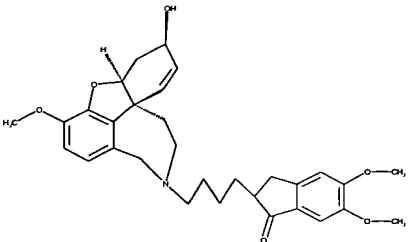
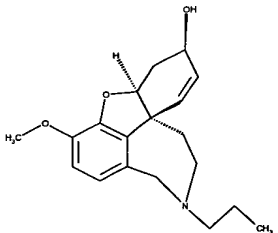
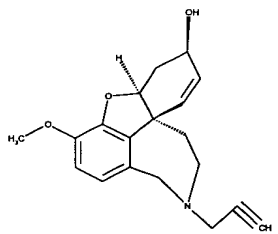
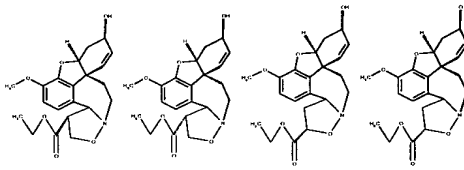
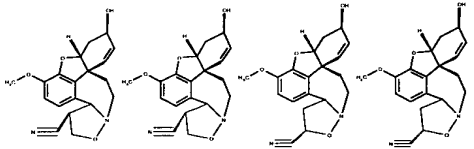
Substanz-Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Cod	Pat nt B ispiel- Numm r
SPH-1290		1,2	100	MH 123-3, AH 11	110
SPH-1291		0,8	200	MH 123-3, TT 33	110b
SPH-1292		40	100	CB 112	53
SPH-1293		4,2	25	MH 122-3, Pi-4	114
SPH-1295		15	32	BM 1	63

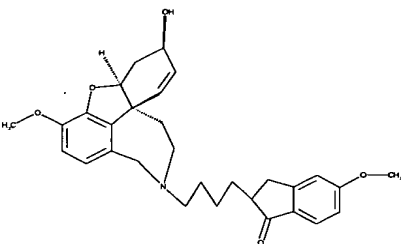
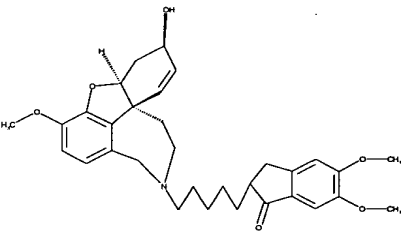
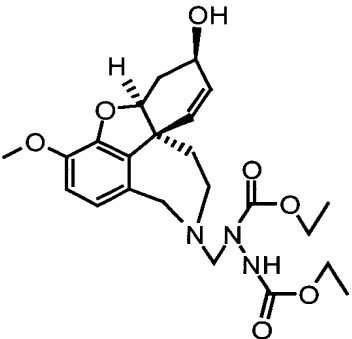
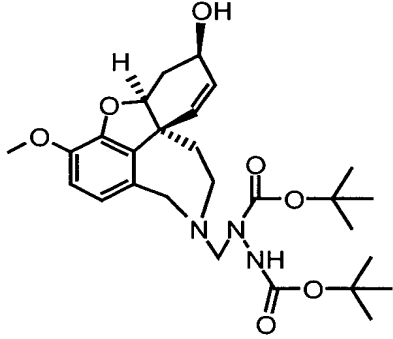
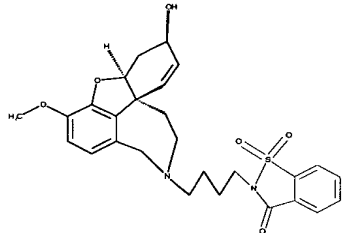
Substanz-Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor-Code	Patent Beispiel- Nummer
SPH-1296		46	200	CB 147, DD 16	51
SPH-1298		200	70	MH-117	106
SPH-1302		23	200	HM 203	147
SPH-1309		200	200	MT 176	128d
SPH-1310		5,3	200	MT 141	83

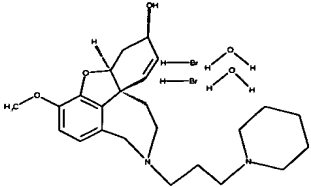
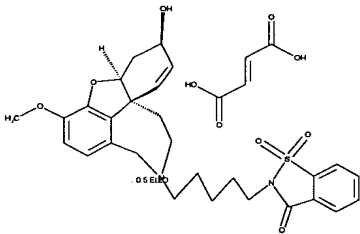
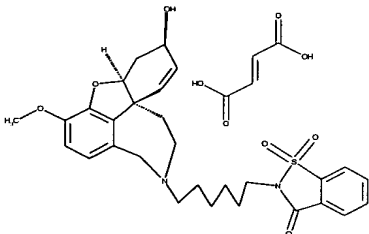
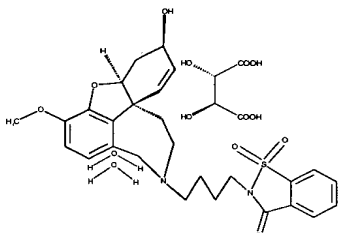
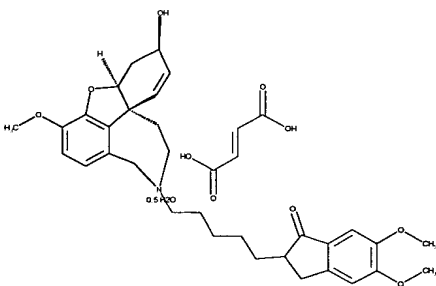
Substanz- Cod	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code	Pat nt B ispiel- Numm r
SPH-1311		1,3	2,1	BM 4	65
SPH-1312		3	2,4	DD 24	73
SPH-1314		8,4	2,4	DD 18	64
SPH-1315		2,8	5		70
SPH-1317		80	200	PI 12	111

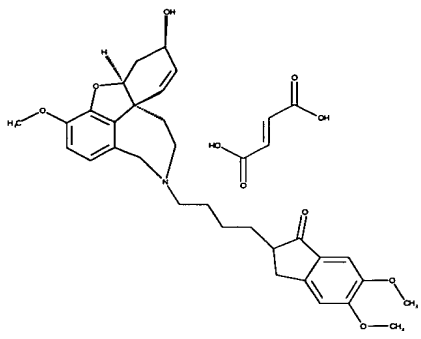
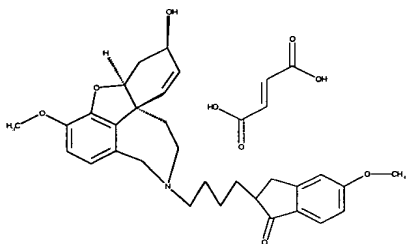
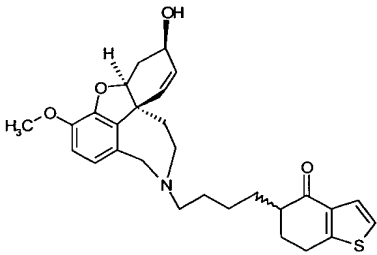
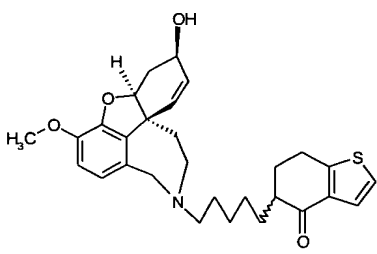
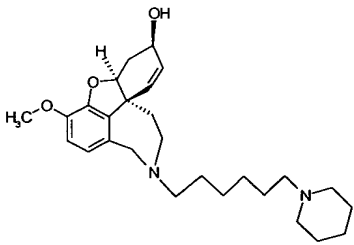
Substanz- Cod	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code	Patent B ispiel- Nummer
SPH-1318		200	200	PI 14	112
SPH-1319		200	200	PI 19	113
SPH-1320		83	30	PI 21	116
SPH-1326		8,4	2,6	CB 171	54
SPH-1327		24	3	WO 2	50

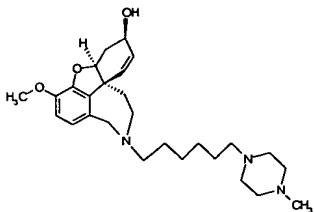
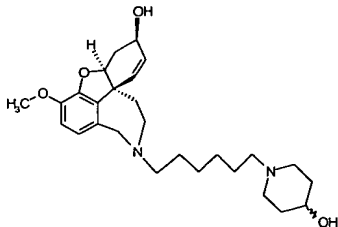
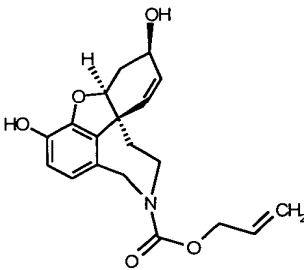
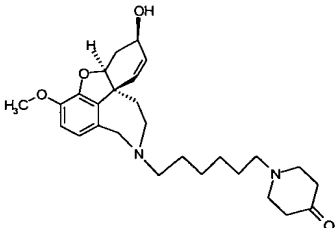
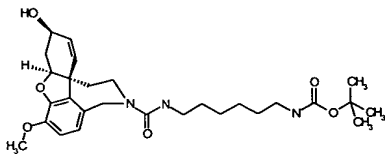
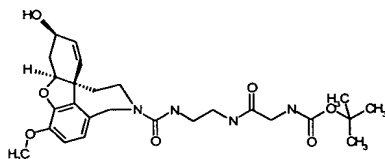
Substanz- Code	Struktur	IC ₅₀ (AChE, mE, hr)	IC ₅₀ (BChE, mE, hr)	Labor- Cod	Patent B ispiel- Nummer
SPH-1328		7,2	200	CB 161	52
SPH-1329		2,9	0,85	DD 26	67
SPH-1330		64	67	RMA 15	78
SPH-1331		50	200	MH 142	119
SPH-1332		200	200	MH 145	120

Substanz- Cod	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Cod	Pat nt B ispi l- Nummer
SPH-1333		9	23	RMA 14, DD 7	79
SPH-1335		0,02	0,8	CB 177, BK 6	6-Stufe 3
SPH-1339		0,3	1,5	HM 264-1	149
SPH-1340		32	30	HM 265-1	150
SPH-1345		200	200	MH 143	119
SPH-1346		200	200	MH 146	121

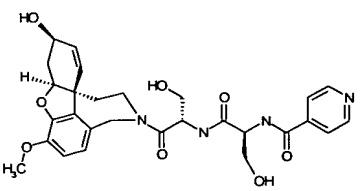
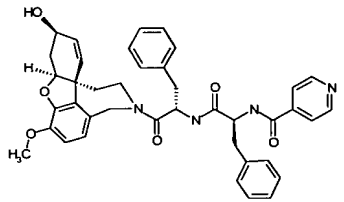
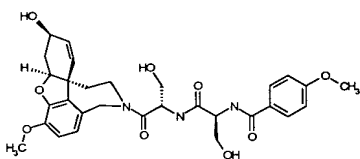
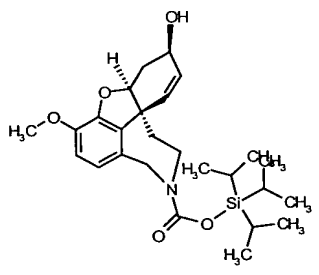
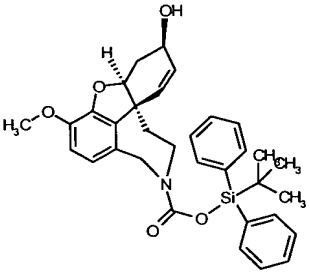
Substanz-Cod	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Cod	Pat nt B ispi l- Numm r
SPH-1357		0,022	0,8	MF 8	151
SPH-1359		0,0052	0,24	MF 19	7-Stufe3
SPH-1362		3	200	MF-3, CK-21-3	181
SPH-1363		3,6	20	MF-17, CK-24-2	180
SPH-1369		0,022	1,5	MT 273	3

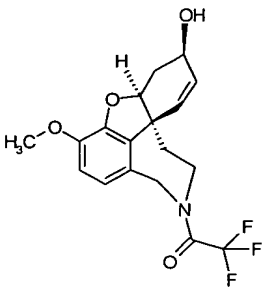
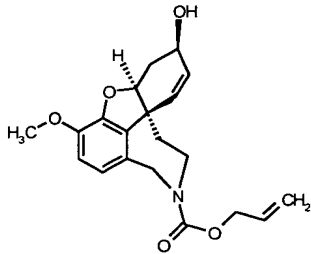
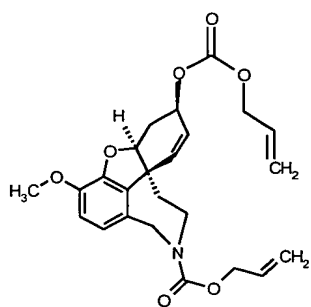
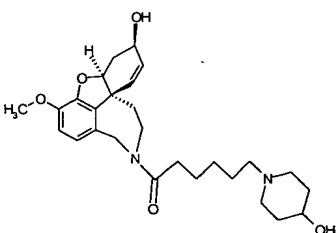
Substanz- Cod	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code	Pat nt Beispiel- Nummer
SPH-1371		0,36		BK-32-2, BK-32-1-3	170
SPH-1372		0,022		UJ-1682-2	4
SPH-1373		0,043		UJ-1685	5
SPH-1374		0,027		UJ-1686	3
SPH-1375		0,023		UJ-1683	7

Substanz-Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Cod	Pat nt Beispi l- Nummer
SPH-1376		0,02		UJ-1684	6
SPH-1377		0,024		BK-34-2	155
SPH-1490				MB-8	171
SPH-1491				MB-1	172
SPH-1492				MB-7	173

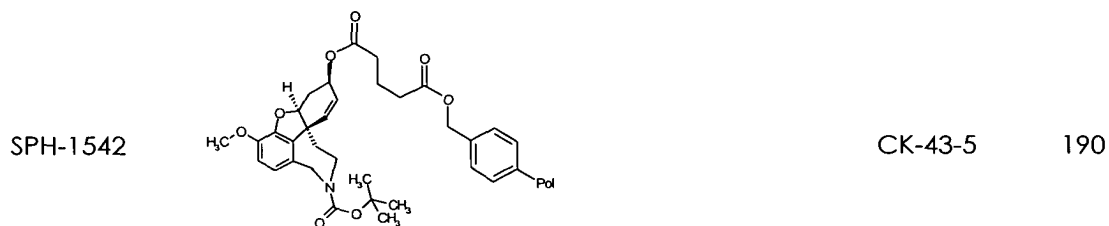
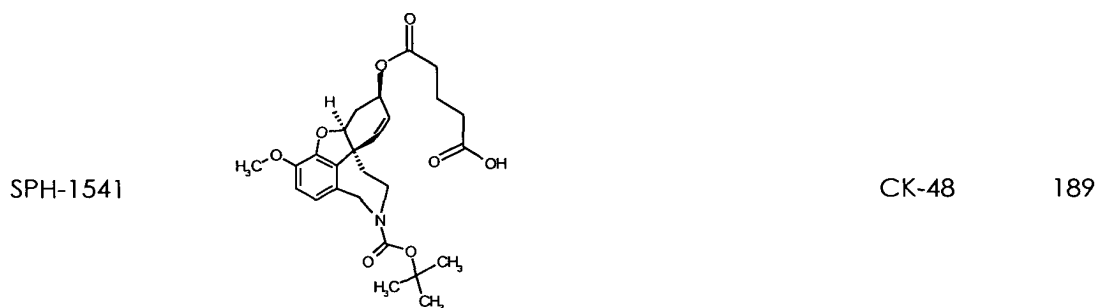
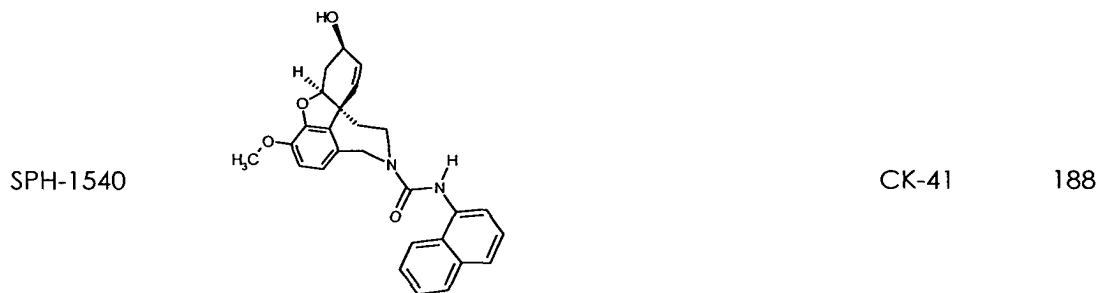
Substanz- Cod	Struktur	IC ₅₀ (AChE, mE, hr)	IC ₅₀ (BChE, mE, hr)	Labor- Code	Pat nt Beispiel- Numm r
SPH-1493				MB-10	174
SPH-1494				MB-15	175
SPH-1515				ML-7	157
SPH-1521					176
SPH-1522				CK-52-6	158
SPH-1523				CK-58-2	159

Substanz- Cod	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Cod	Pat nt Beispi l- Nummer
SPH-1524				CK-65-1	160
SPH-1525				CK-63	161
SPH-1526				CK-63	162
SPH-1528				CK-49-1- IPP-3-1	163
SPH-1529				CK-59- AcPP-3-1	164

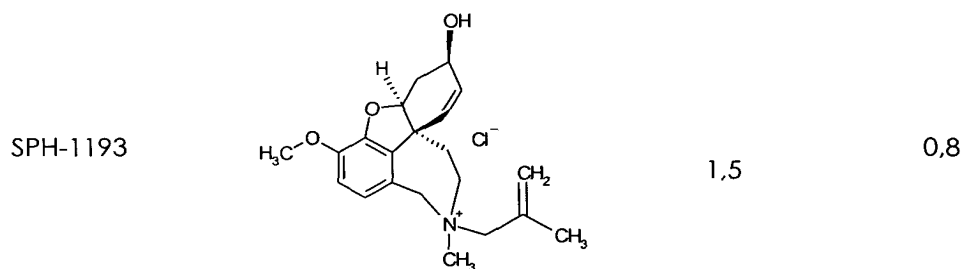
Substanz- Code	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Code	Pat nt B ispi l- Nummer
SPH-1530				CK-59-ISS- 4-1	165
SPH-1531				CK-59-IPP- 2-1	166
SPH-1532				CK-59- MSS-5-1	167
SPH-1534				CK-9-2	182
SPH-1535				CK-10	183

Substanz- Cod	Struktur	IC50 (AChE, mE, hr)	IC50 (BChE, mE, hr)	Labor- Cod	Patent B ispi l- Numm r
SPH-1536				CK-32	184
SPH-1537				CK-17	185
SPH-1538				CK-17-1	186
SPH-1539				CK-36	187

Substanz- Cod	Struktur	IC ₅₀ (AChE, mE, hr)	IC ₅₀ (BChE, mE, hr)	Labor- Code	Pat nt B ispi l- Numm r
------------------	----------	---------------------------------------	---------------------------------------	----------------	-------------------------------



SPH-Nummer	Struktur	IC ₅₀ AChE μ M	IC ₅₀ BChE μ M
------------	----------	-------------------------------	-------------------------------



Im Rahmen der Erfindung ist unter anderem besonders in Betracht gezogen die Verbindung (6R)-
5 3-Methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4a[H1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol

(Norgalanthamin) und zwar racemisches Norgalanthamin, (-)Norgalanthamin und (+)Norgalanthamin. Sowohl racemisches Norgalanthamin als auch seine (+)- und (-)-Isomeren können in Arzneimitteln zur Behandlung der eingangs unter a) bis m) genannten Krankheiten als Wirkstoff für sich oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen verwendet werden .

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können unter sinngemäßer Anwendung der in der WO 96/12692 und in der WO 97/40049 beschriebenen Verfahren und Arbeitsweisen zum Herstellen von Galanthamin und Galanthamin-Derivaten synthetisiert werden.

- 10 Zusätzlich zu den vorgenannten Synthesewegen können einige der erfindungsgemäßen Verbindungen unter Anwendung der kombinatorischen (oder Parallel-)Synthesetechnologie hergestellt werden. Bei dieser Synthesemethode wird das interessierende Grundgerüst (oder Kernmolekül) auf einer festen Phase (z.B. Glaskügelchen, Polymerkügelchen oder einem anderen inerten Träger) immobilisiert, der das Abtrennen von überschüssigen Reaktionspartnern
- 15 vom modifizierten Grundgerüst erleichtert. Die jeweils eingesetzte Festphase hängt von der Beladungskapazität, den eingesetzten Reaktanten und den Reaktionslösungsmitteln ab. Insbesondere in Betracht gezogen sind Polymerkügelchen, wie beispielsweise Merrieffield-Harz, Wang-Harz oder TentaGel (Rapp)-Harz.

- 20 Das Immobilisieren des Grundgerüsts erfolgt durch eine funktionelle Gruppe, die unter geeigneten Reaktionsbedingungen in den letzten Schritten der Synthese wiedergewonnen werden kann. Der letzte Schritt besteht in der Spaltung des gewünschten Produktes von der Festphase. Die Wahl der Linkereinheit, welche das Grundmolekül an der Festphase kuppelt, hängt von der Kombination und/oder der Folge von Reaktanten und den
- 25 Reaktionsbedingungen ab, die erforderlich sind, um maximale Ausbeuten und/oder Reinheit zu erzielen. Überdies können mit unterschiedlichen Linkern die Produkte von der gleichen Festphase unter unterschiedlichen Bedingungen abgespalten werden. Diese Technologie erlaubt eine rasche Synthese einschließlich automatisierter Synthesen von Verbindungen gemäß der Erfindung.

30

Bezüglich der kombinatorischen und/oder Parallelsynthese wird auf die nachstehenden Literaturstellen verwiesen, in denen allgemeine Verfahrensbeschreibungen enthalten sind:

- 1) Abelson, J.N., Combinatorial Chemistry. Academic Press, San Diego (1996).
- 2) Epton, R., Innovation and Perspectives in Solid Phase Synthesis and Combinatorial
- 35 Libraries, Mayflower Scientific Limited, Birmingham (1996).
- 3) Wilson, S.R. and Czarnik, A.W., Combinatorial Chemistry. Synthesis and Applications. John Wiley & Sons, Inc., New York (1997).
- 4) Gordon, E.M. and Kerwin, J.F.J., Combinatorial Chemistry and Molecular Diversity in Drug Discovery. John Wiley and Sons, Inc., New York (1998).

- 5) Thompson, L.A.; Ellman, J.A. Chem. Rev. 96, 555 (1996).
- 6) Special issue on combinatorial chemistry, cf., Acc. Chem. Res., 29, 111 (1996).
- 7) Fruchtel, J.S.; Jung, G. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 35, 17 (1996).
- 8) Cheng, S.; Comer, D.D.; Williams, J.P.; Myers, P.L.; Boger, D.L. J. Am. Chem. Soc., 118,

2567 (1996).

9) Für weitere Information zu diesem sich rasch entwickelnden Gebiet siehe: A dynamic database of references in molecular diversity at <http://www.5z.com>.

10) Bayer E.; Angew. Chem. Int. Ed., 30, 113-129 (1991).

11) Mayer, J.P.; Zhang, J.; Bjergaard, K.; Lentz, D.M.; Gaudino, J.J.; Tetrahedron Letters, 37, 8081 (1996).

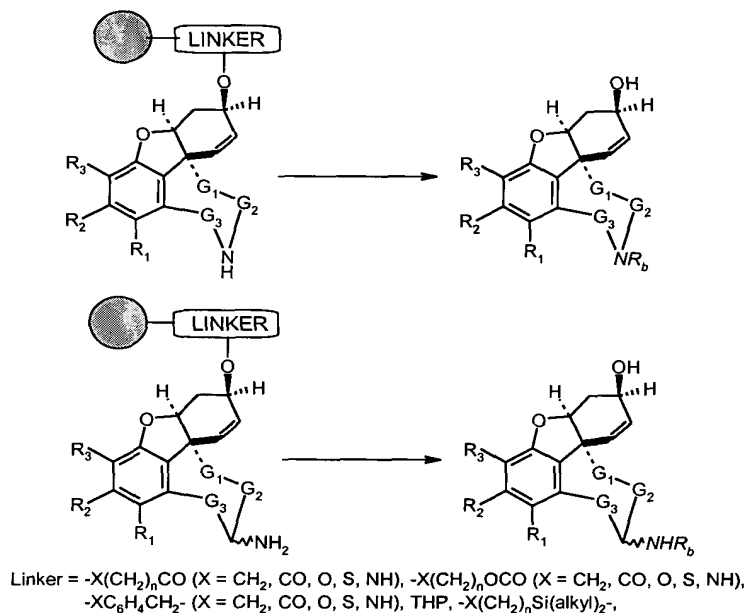
12) Bayer, E.; Angew. Chem. Int. Ed., 30, 113-129 (1991).

13) DE 19745628 A1.

Am Beispiel eines Norgalanthamingerüsts ($G_1 = G_2 = G_3 = \text{Methylen}$; $W = \text{NH}$) oder

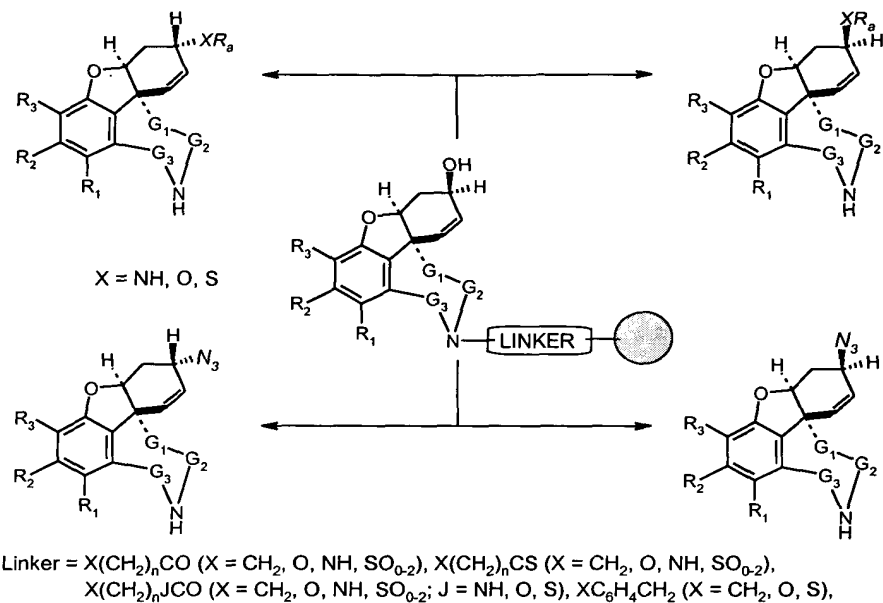
15 "Homogalanthamin ($G_1 = G_2 = G_3 = \text{Methylen}$; $W = \text{CH-NH}_2$) kann eine Bindung zwischen dem Molekül und der Festphase entweder über ein Kohlenstoffzentrum (C-linked), ein Stickstoffzentrum (N-linked), oder ein Sauerstoffzentrum (O-linked) erzielt werden. Die Anknüpfungspunkte hängen von der Art der erwünschten Strukturmodifikation ab. In den nachstehend genannten, beispielhaften Reaktionsschemata sind verschiedene Transformationen von an verschiedenen an Festphasen, durch Linker geknüpften Grundgerüsten

20 wiedergegeben.

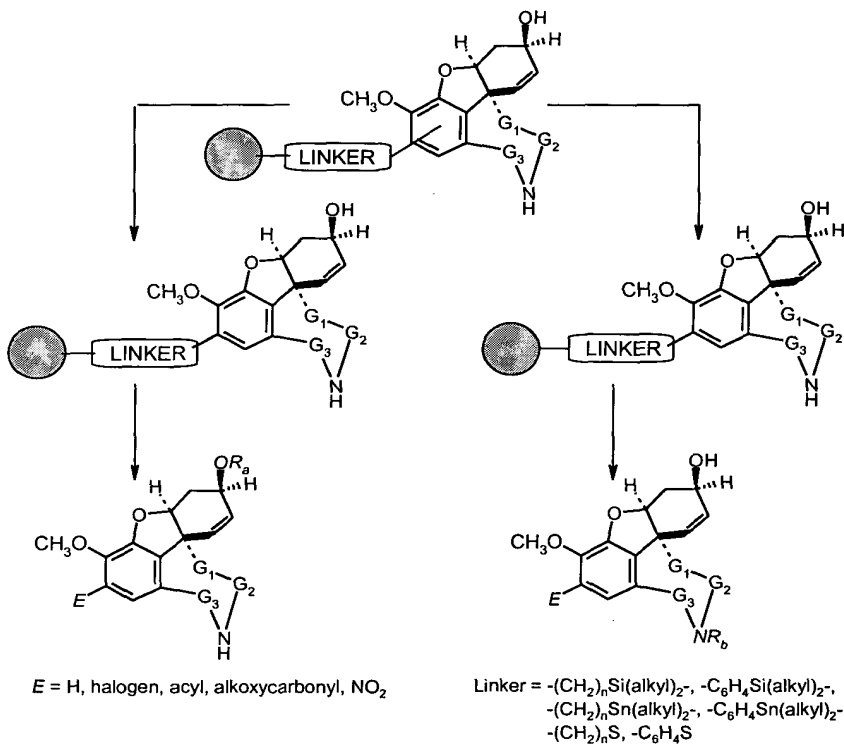


O-Linker Transformationen von Gerüsten des Norgalanthamin-Typs und des

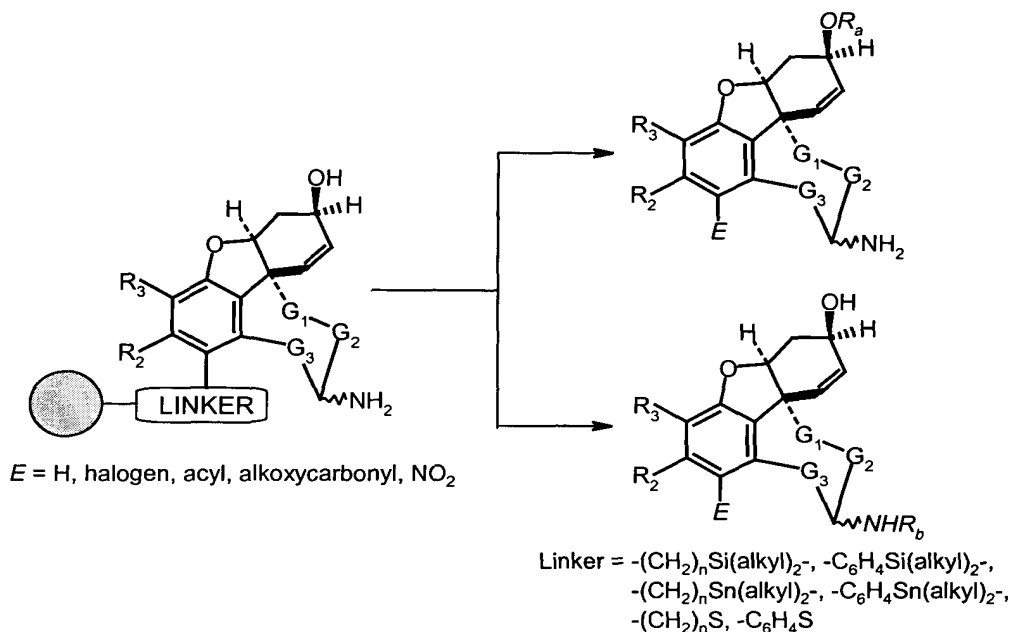
25 „Homogalanthamin“-Typs



N-Linker Transformationen eines Molekülgerüsts des Norgalanthamin-Typs



C-Linker Transformationen eines Gerüsts des Norgalanthamin-Typs



C-Linker Transformationen des „Homogalanthamingerüsts“

- 5 Die Verbindungen gemäß der Erfindung, sowie von pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen derselben können als Wirkstoffe in Arzneimitteln beispielsweise zum Behandeln von Erkrankungen mit apoptotischer Komponente verwendet werden.

Neurodegenerative Erkrankungen des menschlichen Nervensystems gehören zu denjenigen

- 10 Syndromen, für die derzeit keine oder nur ungenügende ursächliche Behandlungsmethoden zur Verfügung stehen. Unter den neurologischen Krankheiten dieser Art mit chronischem Verlauf werden in erster Linie die folgenden verstanden:

- Primär degenerative Demenzen (vor allem die Alzheimer'sche Krankheit),
- Zerebrale und spinale Lähmungen (amyotrophe laterale Sklerose, multiple Sklerose),
- 15 - Zentral bedingte Bewegungsstörungen (Parkinson'sche und Huntington'sche Krankheit)
- und
- Erkrankungen des epileptischen Formenkreises.

Neurodegeneration spielt jedoch auch im unmittelbaren Gefolge neurologischer Akutfälle eine

- 20 Rolle, unter denen in erster Linie die folgenden zu nennen sind:

- Ischämischer Schlaganfall (Verschluß einer das Gehirn versorgenden Arterie),
- Haemorrhagischer Schlaganfall (innere Hirnblutung),
- Schädel-Hirn-Trauma und
- Hirnschäden nach Herzversagen bzw. Atemstillstand (Hypoxie/Anoxie).

Die Verbindungen der Erfindung sowie pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze derselben können Wirkstoffe von Arzneimitteln zur Behandlung von neurodegenerativen Prozessen dienen, wobei insbesondere nicht vorrangig auf eine Verbesserung der akuten Symptomatik, sondern auf eine Verlangsamung und Modifizierung der damit verbundenen Prozesse abgezielt wird.

Im Rahmen des Diabetes mellitus Typ II findet sich zunehmend Evidenz für eine Rolle von Amyloid Fragmenten bei der Zelldegeneration der Insulin-produzierenden Langerhans'schen Inselzellen. Über einen nicht-kontrollierten Calciueinstrom kann die Zelldegeneration verstärkt werden.^{1, 2, 3}

Die Verbindungen gemäß der Erfindung, sowie von pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen derselben können als Wirkstoffe in Arzneimitteln beispielsweise zum Behandeln von degenerativen Erkrankungen der Inselzellen (wie z.B. Diabetes mellitus Typ II) eingesetzt werden.

Die Verbindungen der Erfindung können als Wirkstoffe in Arzneimitteln verwendet werden, die wie folgt eingesetzt werden können:

- a) zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit,
- b) zur Behandlung der Parkinson'schen Krankheit,
- c) zur Behandlung der Huntington'schen Krankheit (Chorea),
- d) zur Behandlung der Multiplen Sklerose,
- e) zur Behandlung der Amyotrophen Lateralsklerose,
- f) zur Behandlung der Epilepsie,
- g) zur Behandlung der Folgen des Schlaganfalles,
- h) zur Behandlung der Folgen des Schädel-Hirn-Traumas,
- i) zur Behandlung und Prophylaxe der Folgen diffusen Sauerstoff- und Nährstoffmangels im Gehirn, wie sie nach Hypoxie, Anoxie, Asphyxie, Herzstillstand, Vergiftungen, sowie bei Komplikationen bei schweren Geburten am Säugling oder bei Narkosen beobachtet werden,
- j) zur insbesondere auch prophylaktischen Behandlung apoptotischer Degeneration in Neuronen, die durch lokale Radio- oder Chemotherapie von Gehirntumoren geschädigt wurden bzw. werden, und
- k) zur Behandlung der bakteriellen Meningitis und
- l) zur Behandlung von Erkrankungen mit apoptotischer Komponente, besonders im Gefolge von amyloid-assoziiierter Zelldegeneration
- m) zur Behandlung des Diabetes mellitus, insbesondere, wenn er mit Amyloiddegeneration der Inselzellen einhergeht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen oder deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze, z.B. Hydrobromid, Hydrochlorid, Methylsulfat, Methiodid, Tartrat, Fumarat, Oxalat etc. (siehe nachstehende Tabelle), können Patienten oral, rektal oder durch subkutane, intramuskuläre, intravenöse oder intrathekale Injektion oder Infusion, oder

- 5 intracerebroventrikulär, z.B. mittels eines implantierten Behälters verabreicht werden.

englisch	Säure	Salz
Sulfamic	Sulfaminsäure Amidosulfonsäure	- Amidosulfonat
1,2-ethanedisulfonic	1,2-Ethandisulfonsäure	1,2-Ethandisulfonat
2-Ethylsuccinic	2-Ethylbernsteinsäure	2-Ethylsuccinat
2-hydroxyethanesulfonic = isethionic	2-Hydroxyethansulfonsäure	2-Hydroxyethansulfonat
3-Hydroxynaphthoic	3-Hydroxynaphthoesäure	3-Hydroxynaphthoat
acetic	Essigsäure	Acetat
benzoic	Benzoessäure	Benzoat
benzenesulfonic	Benzolsulfonsäure	Benzolsulfonat
calcium dihydrogenedetic	Calciumdihydrogenethylendi amintetraessigsäure	Calciumethylendiamintetra acetat
camphorsulfonic	Camphersulfonsäure	Camphersulfonat
carbonic	Kohlensäure	Carbonat
citric	Zitronensäure	Citrat
Dodecylsulfonic	Dodecylsulfonsäure	Dodecylsulfonat
ethanesulfonic	Ethansulfonsäure	Ethansulfonat
edetic	Ethylendiamintetraessigsäure	Ethylendiamintetraacetat
fumaric	Fumarsäure	Fumarat
Glubionic	Glubionsäure	Glubionat
glucoheptonic	Glucoheptonsäure	Glucoheptonat
gluconic	Gluconsäure	Gluconat
glutamic	Glutaminsäure	Glutamat
hexylresorcinic	Hexylresorcylsäure	Hexylresorcylat
HBr	Bromwasserstoffsäure	Hydrobromid
HCl	Salzsäure	Hydrochlorid
bicarbonic	Kohlensäure	Hydrogencarbonat
bitartaric	Weinsäure	Hydrogentartrat
hydriodic	Iodwasserstoffsäure	Hydroiodid
lactic	Milchsäure	Lactat

englisch	Säure	Salz
lactobionic	Lactobionsäure	Lactobionat
Levulinic	Laevulinsäure	Laevulinat
estolic (laurylsulfuric)	Laurylschwefelsäure	Laurylsulfat
LIPOIC-(ALPHA) ACID	Liponsäure	Liponat
malic	Äpfelsäure	Malat
maleic	Maleinsäure	Maleinat
Malonic	Malonsäure	Malonat
methanesulfonic	Methansulfonsäure	Methansulfonat
naphthalenesulfonic	Napthalinsulfonsäure	Napthalinsulfonat
nitric	Salpetersäure	Nitrat
Pantothenic	Pantothensäure	Pantothenat
phosphoric	Phosphosäure	Phosphat
polygalacturonic	Polygalacturonsäure Pectinsäure	Polygalacturonat
Propionic	Propionsäure	Propionat
salicylic	Salicylsäure	Salicylat
succinic	Bernsteinsäure	Succinat
sulfuric	Schwefelsäure	Sulfat
Tartaric	Weinsäure	Tartrat

Typische Dosierungsraten bei Verabreichung dieser Wirkstoffe hängen von der Natur der verwendeten Verbindung ab und liegen bei intravenöser Applikation im Bereich von 0,01 bis 2,0 mg pro Tag und Kilogramm Körpergewicht in Abhängigkeit vom physischen Zustand und sonstiger Medikation des Patienten.

Die folgenden spezifischen Formulierungen können Anwendung finden:

Tabletten und Kapseln enthaltend 0,5 bis 50 mg

Lösung zur parenteralen Verabreichung enthaltend 0,1 bis 30 mg Wirkstoff/ml

flüssige Formulierungen zur oralen Verabreichung in einer Konzentration von 0,1 bis 15 mg/ml

flüssige Formulierungen zur intracerebroventrikulären Verabreichung, in einer Konzentration von 1 oder 5 mg Wirkstoff/ml.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch ein transdermales System sein, in welchem 0,1 bis 10 mg/Tag freigesetzt werden.

Ein transdermales Dosiersystem besteht aus einer Vorratsschicht, welche 0,1 bis 30 mg der Wirksubstanz als freie Base oder Salz allenfalls zusammen mit einem Penetrationsbeschleuniger,

z.B. Dimethylsulfoxid oder einer Carbonsäure, z.B. Octansäure, und einem hautnahen Polyacrylat, z.B. Hexylacrylat/Vinylacetat/Acrylsäure Copolymer samt Weichmacher, z.B. Isopropylmyristat enthält. Als Abdeckung dient eine wirkstoffundurchlässige Außenschicht, z.B. ein metallbeschichtetes, siliconisiertes Polyethylenpflaster mit einer Dicke von beispielsweise 0,35 mm. Zur Erzeugung einer klebenden Schicht dient z.B. ein Dimethylaminomethacrylat/Methacrylat Copolymer in einem organischen Lösungsmittel.

Die Erfindung bezieht sich auch auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die in einem pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff eine therapeutisch wirksame Menge wenigstens einer der erfindungsgemäß vorgeschlagenen Verbindungen enthält.

Die Erfindung erstreckt sich auch auf die Verwendung dieser Verbindungen zum Herstellen von Arzneimitteln und Verfahren zum Herstellen solcher Verbindungen.

Insbesondere sind die erfindungsgemäßen Verbindungen, die vielfach eine die Cholinesterasen hemmende Wirkung zeigen, als therapeutische und/oder prophylaktische Wirkstoffe für die senile Demenz, Alzheimer-Krankheit, usw. geeignet. Die erfindungsgemäß vorgeschlagenen Verbindungen sind neue tetrazyklische, kondensierte, heterocyclische Verbindungen.

Zusätzlich zu den therapeutischen und/oder prophylaktischen Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen und Zusammensetzungen auch bei der Diagnose von Krankheitszuständen der eingangs genannten Art verwendet werden.

Literatur:

1) Kawahara, M.; Kuroda, Y.; Arispe, N.; Rojas, E.; „Alzheimer's beta-amyloid, human islet amylin, and prion protein fragment evoke intracellular free calcium elevations by a common mechanism in a hypothalamic BnRH neuronal cell line.“ *J Biol Chem* 2000 May 12; 275 (19): 14077-83

2) Ma, Z.; Westermarck, P.; Westermarck, GT; „Amyloid in human islets of Langerhans: immunologic evidence that islet amyloid polypeptide is modified in amyloidogenesis.“ *Pancreas* 2000 Aug; 21(2): 212-8

3) Rhoades, E.; Agarwal, J.; Gafni, A.; „Aggregation of an amyloidogenic fragment of human islet amyloid polypeptide.“ *Biochim Biophys Acta* 2000 Feb 9; 1476(2): 230-8

Nachstehend werden Arbeitsvorschriften und Beispiele zum Herstellen erfindungsgemäßer Verbindungen angegeben.

Allgemeine Bemerkungen

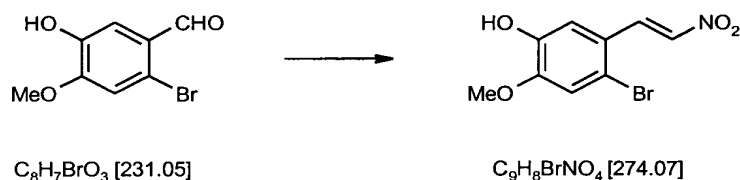
„Konzentrieren“ oder „Konzentration“ bezeichnet das Entfernen von Lösungsmitteln unter vermindertem Druck mittels eines Rotationsverdampfers.

5

„MPLC“ bezeichnet eine chromatographische Reinigung an Kieselgel 20-60 µm unter Verwendung von Büchi-Chromatographiesäulen, einer Shimadzu LC-8A Pumpe und einem Shimadzu 6AV UV-Detektor.

10 **B ispiel 1 :**

Stufe 1: 4-Brom-2-methoxy-5-(2-nitroethenyl)-phenol



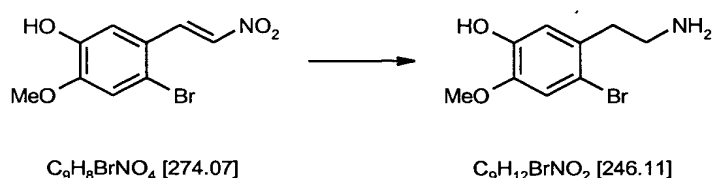
- 15 40.0 g (173 mmol) 2-Brom-5-hydroxy-4-methoxybenzaldehyd und 13.3 g (173 mmol) Ammoniumacetat werden in 400 mL Nitromethan 15 Min. auf Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockene eingedampft, der Rückstand in etwa 70 mL Methanol digeriert und anschließend abgesaugt. Um eine zweite Fraktion des Produkts zu gewinnen wird die Methanol-Lösung auf ca. 30 mL eingeeengt und sodann auf 500 mL Wasser gegossen. Der ausgefallene Feststoff wird
- 20 abgenutscht, mit ca. 100 mL Wasser gewaschen und gemeinsam mit der ersten Fraktion bei 50°C/50 mbar getrocknet, wodurch insgesamt 43.6 g (92 % d. Th.) gelbe Kristalle vom Schmp. 152 - 154°C an 4-Brom-2-methoxy-5-(2-nitroethenyl)-phenol erhalten werden.

DC: CH₂Cl₂ : MeOH = 9:1

- 1H-NMR (CDCl₃; δ (ppm): 3.85 (s, 3H, OCH₃); 7.30 (s, 1H, H-6); 7.38 (s, 1H, H-3); 8.03 (d, ³J_{HH} = 13.41 Hz, 1H, ArCH=); 8.16 (d, ³J_{HH} = 13.41 Hz, 1H, =CHNO₂)
- 25 13C-NMR (CDCl₃; δ (ppm): 56.3 (q, OCH₃); 114.7 (d, C-6); 116.1 (d, C-3); 116.6 (s, C-2); 121.4 (s, C-1); 136.8 (d, ArCH=); 137.6 (d, =CHNO₂); 146.5 (s, C-5); 152.2 (s, C-4)

Stufe 2: 4-Brom-2-methoxy-5-(2-aminoethyl)-phenol

30



Methode A:

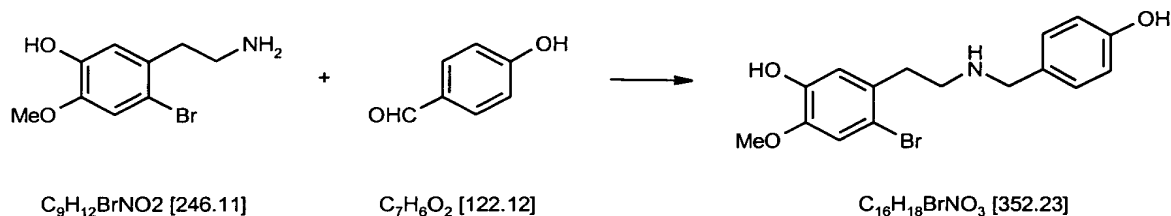
Zu 168 mL (148 mmol) einer 0.88 N Lithiumaluminiumhydridlösung in Diethylether werden bei 0°C
5 unter Stickstoff-Atmosphäre 7.2 g (74 mmol) konzentrierte Schwefelsäure zugetropft. 10.0 g (36.5
mmol) 4-Brom-2-methoxy-5-(2-nitroethenyl)-phenol werden in einem Liter absolutem Diethylether
in der Siedehitze teilweise gelöst und anschließend die überstehende Lösung mit einer
Transfernadel und trockenem Stickstoff der Aluminiumhydridlösung bei Raumtemperatur
zugegeben. Nach der vollständigen Zugabe werden 700 mL Diethylether aus dem
10 Reaktionsgemisch zum ungelösten 4-Brom-2-methoxy-5-(2-nitroethenyl)-phenol in den
Vorlagekolben destilliert. Durch Erhitzen auf Rückfluß wird eine gesättigte Lösung hergestellt, die
wie oben dem Reaktionsgemisch zugeführt wird. Dieser Vorgang wird bis zur vollständigen
Zugabe von 4-Brom-2-methoxy-5-(2-nitroethenyl)-phenol wiederholt (drei- bis viermal).
Anschließend wird mit Wasser bei 0°C hydrolysiert und die etherische Phase zweimal mit je 300
15 mL 4N Salzsäure extrahiert. Die saure Lösung wird mit 22.2 g (148 mmol) L-(+)-Weinsäure versetzt,
mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht und erschöpfend mit Chloroform
extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wäßriger
Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingedampft, wodurch 2.20
g (24 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 170 - 172°C an 4-Brom-2-methoxy-5-(2-aminoethyl)-
20 phenol erhalten werden.

Methode B:

Zu einer auf Rückfluß erhitzten Lösung von 15.0 g (394.2 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 1 l
25 absolutem Tetrahydrofuran wird im Laufe von 2 Stdn. unter Stickstoff eine Lösung von 18.0 g (65.7
mmol) 4-Brom-2-methoxy-5-(2-nitroethenyl)-phenol in 200 mL absolutem Tetrahydrofuran
zugetropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch unter Eiskühlung mit ca. 20 mL Wasser
hydrolysiert und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in 500 mL 2 N Salzsäure
aufgenommen und mit 500 mL Essigsäureethylester gewaschen. Die Waschphase wird mit 200
30 mL 2 N Salzsäure rückgeschüttelt, die vereinigten wäßrigen Phasen mit 70 g (467 mmol) L-(+)-
Weinsäure versetzt, mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht und dreimal mit je
800 mL Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat
getrocknet, filtriert und eingedampft, wodurch 9.92 g (61 % d. Th.) farblose Kristalle an 4-Brom-2-
methoxy-5-(2-aminoethyl)-phenol vom Schmp. 170 - 172°C erhalten werden.

35

Stufe 3: 4-Brom-5-{N-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-2-aminoethyl}-2-methoxyphenol



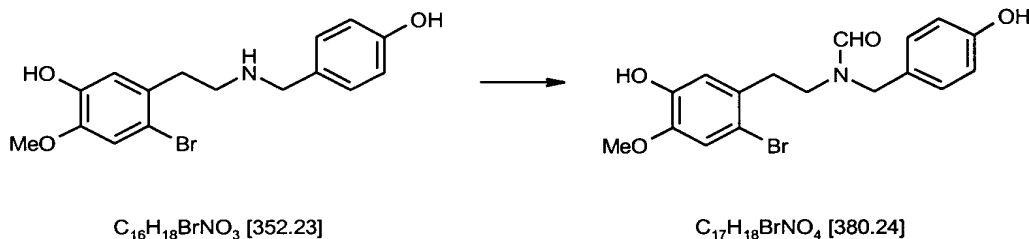
6.4 g (26.0 mmol) 4-Brom-2-methoxy-5-(2-aminoethyl)-phenol und 3.2 g (26.0 mmol) p-Hydroxybenzaldehyd werden in 150 mL absolutem Ethanol 2 Stdn. auf Rückfluß erhitzt. Anschließend werden unter Eiskühlung 5.0 g (132.0 mmol) Natriumborhydrid zugegeben und eine weitere halbe Stunde auf Rückfluß erhitzt, das überschüssige Natriumborhydrid durch Zugabe von etwa 1 mL Eisessig sowie 50 mL Wasser unter Eiskühlung zerstört und die Lösung eingedampft. Der Rückstand wird mit 2 N Salzsäure angesäuert, und mit 50 mL Chloroform gewaschen. Bei der Hydrolyse können sich eventuell größere Feststoffbrocken bilden, welche vor der Extraktion zermahlen werden müssen, da sie große Mengen Produkt einschließen können. Die Waschphase wird mit 30 mL 2 N Salzsäure rückgeschüttelt, die vereinigten wäßrigen Phasen mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht und dreimal mit je 80 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft, wodurch 8.9 g (97 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 69-72°C an 4-Brom-5-{N-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-2-aminoethyl}-2-methoxyphenol erhalten werden.

DC: CHCl_3 : MeOH = 9:1 + 2% NH_3

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO; δ (ppm)): 2.55 - 2.78 (m, 4H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$); 3.58 (s, 2H, NHCH_2Ph); 3.73 (s, 3H, OCH_3); 6.60 - 6.76, 7.02 - 7.14 (2* m, 6H, 2* Ph)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO; δ (ppm)): 35.2 (t, ArCH_2); 48.7 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$); 52.2 (t, NHCH_2Ph); 55.9 (q, OCH_3); 111.3 (s, C-4); 114.8 (d, C-3'); 115.9 (d, C-6); 117.3 (d, C-3); 129.1 (d, C-2'); 130.7 (s, C-5); 131.4 (s, C-1'); 146.0 (s, C-2); 146.8 (s, C-1); 156.0 (s, C-4')

Stufe 4: N-[2-(2-Brom-5-hydroxy-4-methoxyphenyl)ethyl]-N-[(4-hydroxyphenyl)methyl]formamid:



8.5 g (24.1 mmol) 4-Brom-5-{N-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-2-aminoethyl}-2-methoxyphenol und 10

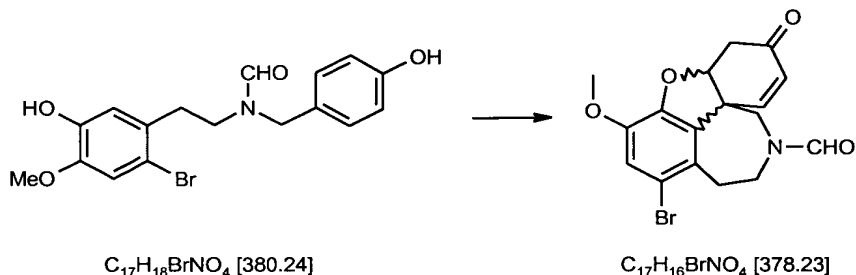
mL (123.8 mmol) Ameisensäureethylester werden mit 2.5 mL Ameisensäure, 10 mL N,N-Dimethylformamid sowie einer Spatelspitze Dimethylaminopyridin in 150 mL absolutem Dioxan 24 Stdn. auf Rückfluß erhitzt. Gegen Ende der Reaktion klärt sich die anfangs weiße Suspension und die Mischung wird mit 50 mL Wasser versetzt. Das Dioxan wird abdestilliert, der entstandene weiße Niederschlag abgenutscht und mit Wasser gewaschen, wodurch die erste Fraktion Produkt erhalten wird. Das Filtrat wird dreimal mit je 50 mL Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Durch anschließende Säulenchromatographie (50 g Kieselgel, Laufmittel: CHCl₃ : MeOH = 97:3) wird eine weitere Fraktion erhalten. Beide Fraktionen werden bei 50°C/50 mbar bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, wodurch insgesamt 6.6 g (72% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 104 – 106°C an N-[2-(2-Brom-5-hydroxy-4-methoxyphenyl)ethyl]-N-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-formamid erhalten werden.

DC: CHCl₃ : MeOH = 9:1

¹H-NMR (DMSO; δ (ppm)): 2.56 – 2.78 (m, 2H, ArCH₂); 3.43 – 3.53 (m, 2H, CH₂N); 3.72 (s, 3H, OCH₃); 4.14 (dd, 2H, NCH₂Ph); 6.67 – 6.80, 7.00-7.11 (2* m, 6H, Ar, Ph); 9.30, 9.48 (2* s, 1H, CHO)

¹³C-NMR (DMSO; δ (ppm)): 32.6, 34.2 (2* t, ArCH₂); 41.5, 44.3 (2* t, CH₂N); 46.1, 50.4 (2* t, NCH₂Ph); 56.1 (q, OCH₃); 111.4, 111.6 (2* s, C-4); 115.1, 115.2 (2* d, C-6); 115.6, 115.7 (2* d, C-3'); 117.7, 118.0 (2* d, C-3); 126.8, 127.0 (2* s, C-5); 129.4 (d, C-2'); 130.0 (s, C-1'); 146.5, 146.6 (2* s, C-2); 147.5, 147.6 (2* s, C-1); 157.1, 157.5 (2* s, C-4'); 162.7, 163.0 (2* d, CHO)

Stufe 5: (4αα,8αα)-4α,5,9,10,11-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-6-oxo-6H-benzofuro[3α,3,2-ef]-[3]benzazepin-10-carboxaldehyd:



Eine Mischung von 13 g (39.5 mmol) Kaliumhexacyanoferrat(III), 300 mL Chloroform und 50 mL wäßrige 10 %ige Kaliumcarbonatlösung wird auf 60°C erwärmt, unter heftigem Rühren mit 3 g (7.9 mmol) N-[2-(2-Brom-5-hydroxy-4-methoxyphenyl)ethyl]-N-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-

formamid versetzt und anschließend weitere 10 Minuten heftig mechanisch gerührt. Danach wird der entstandene braune Feststoff über Hyflo abfiltriert, dreimal mit je 30 mL Chloroform nachgewaschen und fest abgepreßt. Das Filtrat wird sodann mit etwa 150 mL Wasser gewaschen, die Waschphase mit 150 mL Chloroform rückgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Durch Reinigung über Säulenchromatographie (15 g Kieselgel, Laufmittel: CHCl₃ : MeOH = 97:3) werden 580 mg (19 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 218-220°C erhalten.

DC: CHCl₃ : MeOH = 9:1

¹H-NMR (CDCl₃; δ (ppm)): 2.58-4.27 (m, 8H, H-5/5'/9/9'/11/11'/12/12'); 3.80 (s, 3H, OCH₃); 4.85 (dd, 1H, H-4a); 6.09 (dd, 1H, H-8); 6.53 (dd, 1H, H-7); 7.01 (s, 1H, H-2); 8.10, 8.30 (2* s, 1H, CHO Konf. A/B)

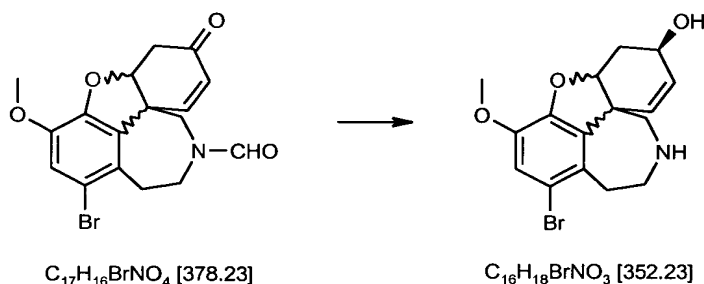
¹³C-NMR (CDCl₃; δ (ppm)): 33.4, 35.3 (2*t, C-9 Konf. A/B); 37.2, 37.4 (2*t, C-5 Konf. A/B); 43.7 (t, C-11); 48.7, 49.0 (2*t, C-12 Konf. A/B); 50.9, 51.4 (2*s, C-8a Konf. A/B); 56.2 (q, OCH₃); 83.8, 84.3 (2*s, C-4a Konf. A/B); 115.3, 115.7 (2*s, C-1 Konf. A/B); 116.8, 117.0 (2*d, C-8 Konf. A/B); 127.6, 128.9 (2*s, C-12a Konf. A/B); 128.0, 128.8 (2*d, C-7 Konf. A/B); 129.8, 130.8 (2*s, C-12b Konf. A/B); 141.5, 141.7 (2*d, C-2 Konf. A/B); 143.8, 144.0 (2*s, C-3a Konf. A/B); 146.8 (s, C-3); 161.7, 162.3 (2*d, CHO); 193.0, 193.4 (2*s, C-6)

C₁₇H₁₆BrNO₄ (JOS 1526) 378.23 g/mol

ber.: C 53.99H 4.26 N 3.70

gef.: C 53.70H 4.47 N 3.41

Stufe 6: (4α,8α)-4a,5,9,10,11-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef]-[3]benzazepin-6-ol:



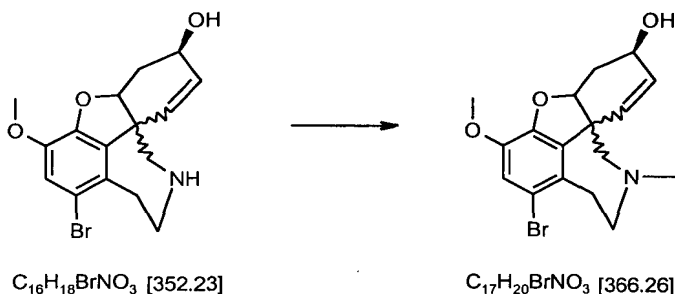
Zu einer Lösung von 500 mg (1.32 mmol) (4α,8α)-4a,5,9,10,11-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-6-oxo-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][3]benzazepin-10-carboxaldehyd in 12 mL absolutem Tetrahydrofuran werden bei -12°C unter Stickstoff 4 mL (4.00 mmol) 1 N L-Selectrid-Lösung zugetropft und das Reaktionsgemisch anschließend eine Stunde bei -10°C gerührt. Danach wird mit 3 mL Methanol hydrolysiert, die Lösung zur Trockene eingedampft, in 50 mL 2 N Salzsäure

aufgenommen und eine weitere Stunde heftig gerührt. Die wäßrige Lösung wird mit 50 mL Essigsäureethylester gewaschen, die Waschphase mit 20 mL 2 N Salzsäure rückgeschüttelt, die vereinigten wäßrigen Phasen mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht und dreimal mit je 50 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft, wodurch 380 mg (82 % d. Th.) hellgelbe Kristalle vom Schmp. 132 - 136°C an (4α,8α)-4a,5,9,10,11-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][3]benzazepin-6-ol erhalten werden.

DC: CHCl₃ : MeOH = 9:1

¹H-NMR (CDCl₃; δ (ppm)): 1.87 (ddd, 1H, H-5); 2.62 (ddd, 1H, H-5'); 2.68 (ddd, 1H, H-11); 2.78 (d, 1H, H-9, ²J_{9/9'}=12.6 Hz); 2.85 (ddd, 1H, H-11'); 2.98 (d, 1H, H-9', ²J_{9/9'}=12.6 Hz); 3.30 (ddd, 1H, H-12); 3.37 (ddd, 1H, H-12'); 3.80 (s, 3H, OCH₃); 4.08 (ddd, 1H, H-6); 4.50 (dd, 1H, H-4a); 6.08 (dd, 1H, H-8, ³J_{7/8}=10.2 Hz); 6.15 (d, 1H, H-7, ³J_{7/8}=10.2 Hz); 6.96 (s, 1H, H-2); ¹³C-NMR (CDCl₃; δ (ppm)): 30.2 (t, C-5); 36.7 (t, C-9); 49.7 (t, C-11); 51.6 (s, C-8a); 56.0 (q, OCH₃); 57.3 (t, C-12); 62.0 (d, C-6); 85.5 (d, C-4a); 114.9 (s, C-1); 115.7 (d, C-8); 127.3 (d, C-2); 127.7 (d, C-7); 130.5 (s, C-12a); 134.2 (s, C-12b); 143.5 (s, C-3a); 145.4 (s, C-3)

Stufe 7: (4α,8α)-4a,5,9,10,11-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-10-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef]-[3]benzazepin-6-ol



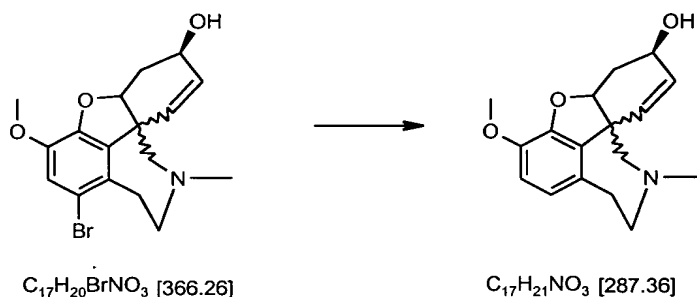
Zu einer Lösung von 370 mg (1.05 mmol) von (4α,8α)-4a,5,9,10,11-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][3]benzazepin-6-ol in 12 mL Acetonitril werden unter heftigem Rühren nacheinander 1 mL 35 %ige wäßrige Formaldehydlösung und portionsweise 165 mg (2.63 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemp. eine Stunde heftig gerührt. Danach wird die Lösung mit 2 N Salzsäure angesäuert, mit 15 mL Dichlormethan gewaschen und die Waschphase mit 15 mL 2 N Salzsäure rückgeschüttelt. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht und dreimal mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft, wodurch 355 mg (92 % d. Th.) gelbe

Kristalle vom Schmp. 158 - 161°C an (4 $\alpha\alpha$,8 $\alpha\alpha$)-4 α ,5,9,10,11-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-10-methyl-6H-benzofuro[3 α ,3,2-ef][3]benzazepin-6-ol erhalten werden.

DC: CHCl₃ : MeOH = 9:1

¹H-NMR (CDCl₃; δ (ppm)): 1.91 – 2.04 (m, 1H, H-5); 2.27 – 2.48 (m, 2H, H-5'/11); 2.41 (s, 3H, NCH₃); 2.60 – 2.81 (m, 2H, H-9/11'); 2.92 – 3.16 (m, 2H, 9'/12); 3.34 (dd, ³J_{11/12'} = 6.37 Hz, ²J_{12/12'} = 16.48 Hz, 1H, H-12'); 4.13 – 4.25 (m, 1H, H-6); 4.58 (b, 1H, H-4 α); 6.02 (dd, ³J_{7/8} = 10.17 Hz, ⁴J_{6/8} = 5.08 Hz, 1H, H-8); 6.18 (d, ³J_{7/8} = 10.17 Hz, 1H, H-7); 6.92 (s, 1H, H-2)

10 Stufe 8: (4 $\alpha\alpha$,8 $\alpha\alpha$)-4 α ,5,9,10,11-Hexahydro-3-methoxy-10-methyl-6H-benzofuro[3 α ,3,2-ef]-[3]benzazepin-6-ol



15 Eine Mischung aus 340 mg (0.93 mmol) (4 $\alpha\alpha$,8 $\alpha\alpha$)-4 α ,5,9,10,11-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-10-methyl-6H-benzofuro[3 α ,3,2-ef][3]benzazepin-6-ol und 722 mg (6.51 mmol) Calciumchlorid in 40 mL 50 %igem Ethanol wird mit 1.4 g (22.32 mmol) frisch aktiviertem Zinkpulver¹ versetzt und 5 Stdn. auf Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Zink abfiltriert, mit Methanol nachgewaschen und die Restlösung eingedampft. Der Rückstand wird in 50 mL 1 N Salzsäure aufgenommen, mit 30 mL Essigsäureethylester gewaschen und die Waschphase mit 20 mL Salzsäure rückgeschüttelt. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht und dreimal mit je 50 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft, wodurch 230 mg (86 % d. Th.) gelbe Kristalle vom Schmp. 152 - 155°C an (4 $\alpha\alpha$,8 $\alpha\alpha$)-4 α ,5,9,10,11-Hexahydro-3-methoxy-10-methyl-6H-benzofuro[3 α ,3,2-ef][3]benzazepin-6-ol erhalten werden.

DC: EE : EtOH = 9:1 (sichtbar durch Oxidation in der Jod-Kammer)

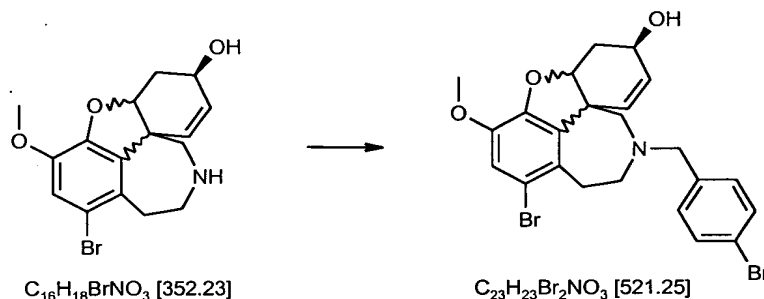
¹H-NMR (CDCl₃; δ (ppm)): 1.90 – 2.04 (m, 1H, H-5); 2.26 – 2.46 (m, 2H, H-11/11'); 2.42 (s, 3H, NCH₃); 2.62 – 2.80 (m, 3H, H-5'/9/9'); 3.01 – 3.12 (m, 1H, H-12); 3.12 – 3.29 (m, 1H, H-12'); 3.83 (s, 3H, OCH₃); 4.12 – 4.22 (m, 1H, H-6); 4.57

¹ Zinkpulver (Fa. Aldrich) mit 2 N Salzsäure versetzten, gut durchmischen, abfiltrieren und zunächst mit dest. Wasser neutral waschen, dann mit Methanol gut nachwaschen.

(b, 1H, H-4a); 6.01 (ddd, $^3J_{7/8} = 10.16$ Hz, $^4J_{6/8} = 5.18$ Hz, $^5J_{5/8} = 0.95$ Hz; 1H, H-8); 6.22 (dd, $^3J_{7/8} = 10.16$ Hz, $^4J_{5/7} = 1.09$ Hz, 1H, H-7); 6.61 (d, $^3J_{1/2} = 8.21$ Hz, 1H, H-2); 6.66 (d, $^3J_{1/2} = 8.21$ Hz, 1H, H-1)
 ^{13}C -NMR (CDCl_3 ; δ (ppm)): 30.0 (t, C-5); 34.5 (t, C-9); 48.9 (s, C-8a); 49.3 (q, NCH_3); 55.6 (q, OCH_3); 59.1 (t, C-11); 62.0 (d, C-6); 66.3 (t, C-12); 85.6 (d, C-4a); 111.1 (d, C-1); 121.5 (d, C-8); 126.5 (d, C-2); 128.3 (d, C-7); 130.9 (s, C-12a); 132.7 (s, C-12b); 142.9 (s, C-3a); 145.3 (s, C-3b)

Beispiel 2:

(4 $\alpha\alpha$,8 $\alpha\alpha$)-4 α ,5,9,10,11-Hexahydro-1-brom-6-[(4-bromphenyl)methyl]-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][3]benzazepin-6-ol



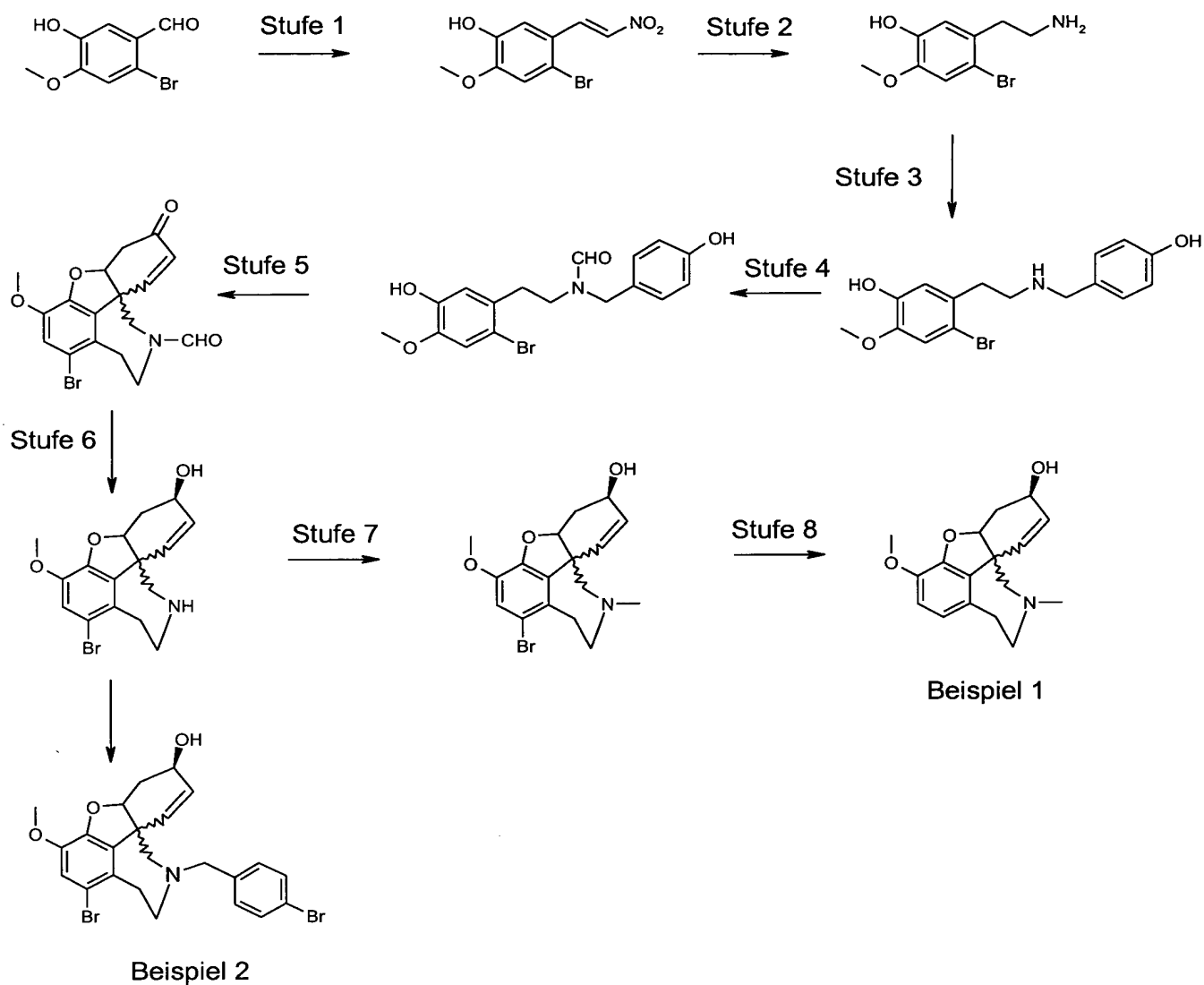
Eine Mischung von 23 mg (0.068 mmol) (4 $\alpha\alpha$,8 $\alpha\alpha$)-4 α ,5,9,10,11-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][3]benzazepin-6-ol, 19 mg (0.136 mmol) Kaliumcarbonat und 12 mg (0.082 mmol) Natriumjodid wird in 20 ml absolutem Aceton mit 21 mg (0.082 mmol) 4-Brombenzylbromid versetzt und auf Rückfluß erhitzt. Nach einer Stunde wird das Reaktionsgemisch eingedampft, der Rückstand in 10 ml 2 N Salzsäure aufgenommen, mit Essigsäureethylester gewaschen, mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht und dreimal mit je 5 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4 , Aktivkohle), filtriert und eingedampft. Die weitere Reinigung erfolgt über flash chromatographie (15 g Kieselgel; Laufmittel: $\text{CHCl}_3 \Rightarrow \text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 95:5$), wodurch 10 mg (29 % d. Th.) ölige Substanz an (4 $\alpha\alpha$,8 $\alpha\alpha$)-4 α ,5,9,10,11-Hexahydro-1-brom-6-[(4-bromphenyl)methyl]-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][3]benzazepin-6-ol erhalten werden.

DC: $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$

^1H -NMR (CDCl_3 ; δ (ppm)): 1.78 (ddd, 1H, H-5); 1.98 - 2.31 (m, 4H, H-5'/9/11/11'); 2.70 (ddd, 1H, H-9'); 3.57 (ddd, 1H, H-12); 3.82 (s, 3H, OCH_3); 3.86 (ddd, 1H, H-12'); 4.15 (b, 1H, H-6); 4.42 (d, 1H, NCH_2); 4.65 (b, 1H, H-4a); 5.00 (d, 1H, NCH_2); 5.91 (d, 1H, H-7); 6.06 (dd, 1H, H-8); 6.92 (s, 1H, H-2); 7.28 (d,

2H, Ph-2/6); 7.43 (d, 2H, Ph-3/5)

Schema zu Beispiel 1 und 2

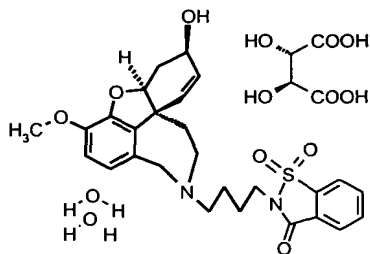


5

Beispiel 3:

2-[4-[[4a*S*,6*R*,8a*S*]-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4a*H*-benzofuro[3*a*,3,2-*e,f*][2]benzazepin-11-yl]butyl]-1,2-benzisothiazol-3(2*H*)-on, 1,1-dioxid tartrat, dihydrat (SPH-1374)

10



2-(6-Bromhexyl)-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid (2.33 g, 7.32 mmol), hergestellt gemäß Hamor, G. H.; Rubessa, F.; *Farmaco Ed. Sci.* **1970**, 25, 36-39, Norgalanthamin (2.00 g, 7.32 mmol) und N-Ethyl-diisopropylamin (2.84 g, 22.0 mmol) in absolutem Chloroform (20 ml) werden 24 Stunden bei Siedetemperatur gerührt.

Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (150 g Kieselgel, Chloroform : Methanol : Ammoniak : 96.5 : 3 : 0.5), wodurch das Produkt als farbloser Schaum (2.67 g, 5.23 mmol, 71.4 %) erhalten wird.

DC: Chloroform : Methanol : Ammoniak = 89 : 10 : 1; Rf = 0.5

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.05 - 7.72 (m, 4H), 6.63 - 6.55 (m, 2H), 6.10 - 5.90 (m, 2H), 4.56 (b, 1H), 4.15 - 4.01 (m, 2H), 3.84 - 3.70 (m, 6H), 3.42 - 3.04 (m, 2H), 2.71 - 2.35 (m, 4H), 2.10 - 1.72 (m, 4H), 1.65 - 1.40 (m, 2H);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 158.8 (s), 145.7 (s), 143.9 (s), 137.5 (s), 134.6 (d), 134.1 (d), 133.0 (s), 129.4 (s), 127.4 (d), 127.2 (s), 126.8 (d), 124.9 (d), 121.8 (d), 120.7 (d), 111.0 (d), 88.5 (d), 61.9 (d), 57.5 (t), 55.7 (q), 51.4 (t), 50.5 (t), 48.3 (s), 39.1 (t), 32.9 (t), 29.8 (t), 26.0 (t), 24.5 (t)

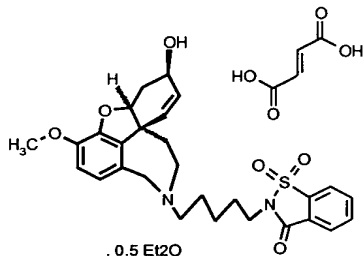
Die Base (SPH-1369, 2.50g, 4.90 mmol) und (+)-Weinsäure (0.80g, 5.33 mmol, 1.09 Äquivalent) werden in EtOH (95%, ca. 10 mL) bis zur klaren Lösung erwärmt (ca. 50°C) und diese Lösung noch warm tropfenweise innerhalb von 5 min zu magnetisch gerührtem absolutem Ether (ca. 200 mL) zugefügt wobei ein weißer Niederschlag entsteht. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur werden die erhaltenen Kristalle abgenutscht und mit absol. Ether (3 x 50 mL) gewaschen und das Produkt im Vakuumexsiccator bei Raumtemperatur/50 mbar über Calciumchlorid getrocknet wobei das Tartrat Dihydrat in Form eines farblosen Pulvers (3.184g, 93.3% d.Th.) erhalten wird. Eine Analysenmenge wird bei 2 mbar und 40°C 8 Stunden über Phosphorpentoxid getrocknet.

C₂₇H₃₀N₂O₆S . C₄H₄O₄ . 2 H₂O (JOS 1659) (697.7)

Ber.	C 56.18H 5.78	N 4.23
Gef.a)	C 55.74H 5.81	N 4.15
b)	C 55.76H 5.79	N 4.26 .

Beispiel 4:

2-[5-[(4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-benzofuro[3a,3,2-e,f][2]benzazepin-11-yl]pentyl]-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on, 1,1-dioxid (SPH-1372)



2-(5-Brompentyl)-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid (1.66 g, 5.00 mmol), Norgalanthamin (1.37 g, 5.00 mmol) und N-Ethyl-diisopropylamin (1.94 g, 15.0 mmol) in absolutem Chloroform (15 ml) werden 24 Stunden bei Siedetemperatur gerührt.

Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (150 g Kieselgel, Chloroform : Methanol : Ammoniak : 96.5 : 3 : 0.5), wodurch das Produkt als farbloser Schaum (2.09 g, 3.99 mmol, 79.7 %) erhalten wird.

DC: Chloroform : Methanol : Ammoniak = 89 : 10 : 1; R_f = 0.5

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.05 - 7.70 (m, 4H), 6.63 - 6.50 (m, 2H), 6.09 - 5.85 (m, 2H), 4.55 (b, 1H), 4.15 - 3.99 (m, 2H), 3.82 - 3.60 (m, 5H), 3.41 - 2.92 (m, 2H), 2.70 - 2.32 (m, 3H), 2.09 - 1.70 (m, 4H), 1.58 - 1.23 (m, 6H);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 158.7 (s), 145.6 (s), 143.8 (s), 137.5 (s), 134.5 (d), 134.1 (d), 133.0 (q), 129.4 (s), 127.3 (d), 127.2 (s), 126.8 (d), 124.8 (d), 121.8 (d), 120.7 (d), 111.0 (d), 88.5 (d), 61.8 (d), 57.5 (t), 55.7 (q), 51.4 (t), 51.0 (t), 48.2 (s), 39.1 (t), 32.8 (t), 29.8 (t), 28.1 (t), 26.6 (t), 24.3 (t), 20.3 (d)

Herstellung des Fumarats (UJ-1682)

Eine warme (ca. 50°C) Lösung der Base (1.686g, 3.21 mmol) in EtOH (95%, 10 mL) wird mit gesättigter Fumarsäurelösung (10 mL, ca. 0.5 M in 95% Ethanol) vereinigt, bei ca. 60°C bis zum Erreichen einer klaren Lösung erwärmt und diese Lösung noch warm tropfenweise innerhalb von 5 min zu magnetisch gerührtem absolutem Ether (ca. 200 mL) zugefügt wobei ein weißer Niederschlag entsteht. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur werden die erhaltenen Kristalle abgenutscht und mit absol. Ether (3 x 50 mL) gewaschen und das Produkt im Vakuumexsiccator bei Raumtemperatur/50 mbar über Calciumchlorid getrocknet wobei das Fumarat in Form eines farblosen Pulvers (1.394g, 67.7% d.Th.) erhalten wird. Eine Analysenmenge wird bei 2 mbar und 40°C 8 Stunden über Phosphorpentoxid getrocknet. Aus der Mutterlauge wird eine zweite Fraktion gewonnen (= UJ-1682-1-2)

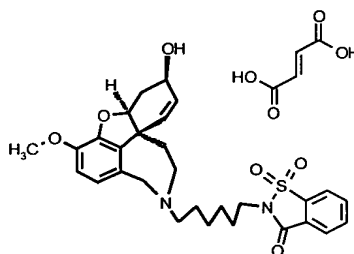
$C_{28}H_{32}N_2O_6S \cdot C_4H_4O_4 \cdot \frac{1}{2} C_4H_{10}O$ (JOS 1657) (677.8)

Ber. C 59.54H 6.21 N 4.21

Gef. C 59.49H 6.18 N 4.20

5 Beispiel 5:

2-[6-[(4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-benzofuro[3a,3,2-e,f][2]benzazepin-11-yl]hexyl]-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on, 1,1-dioxid fumarat (SPH-1373)



10

2-(6-Bromhexyl)-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid (1.50 g, 4.33 mmol), hergestellt gemäß Kim, Sung-Kyu; Cho, Su-Dong; Moon, Jung-Kyen; Yoon, Yong-Jin. J. Heterocycl. Chem. (1996), 33(3), 615-618, Norgalanthamin (1.18 g, 4.33 mmol), und N-Ethyl-diisopropylamin (1.68 g, 13.0 mmol) in absolutem Chloroform (15 ml) werden 24 Stunden bei Siedetemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (150 g Kieselgel, Chloroform : Methanol : Ammoniak : 96.5 : 3 : 0.5), wodurch die Base als farbloser Schaum (1.91 g, 3.52 mmol, 81.4 %) erhalten wird.

DC: Chloroform : Methanol : Ammoniak = 89 : 10 : 1; R_f = 0.5

1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.08 - 7.72 (m, 4H), 6.68 - 6.55 (m, 2H), 6.12 - 5.90 (m, 2H), 4.57 (b, 1H), 4.16 - 4.01 (m, 2H), 3.82 - 3.65 (m, 6H), 3.52 - 3.03 (m, 2H), 2.71 - 2.28 (m, 3H), 2.10 - 1.71 (m, 4H), 1.55 - 1.25 (m, 7H);

158.8 (s), 145.7 (s), 143.9 (s), 137.6 (s), 134.6 (d), 134.2 (d), 133.1 (s), 129.5 (s), 127.4 (d), 127.3 (s), 126.9 (d), 125.0 (d), 121.9 (d), 120.8 (d), 111.1 (d), 88.6 (d), 62.0 (d), 57.6 (t), 55.8 (q), 51.5 (t), 48.3 (t), 39.3 (t), 32.9 (t), 29.9 (t), 28.2 (t), 27.1 (t), 26.7 (t), 26.6 (t)

Herstellung des Fumarats

Eine durch Erwärmen der Base (1.33g, 2.47 mmol) in Fumarsäurelösung (8 mL, gesättigte Lösung in 95% Ethanol) auf ca. 60°C erhaltene klare Lösung wird tropfenweise innerhalb von 5 min zu magnetisch gerührtem absolutem Ether zugefügt wobei ein weißer Niederschlag entsteht. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur werden die erhaltenen Kristalle abgenutscht und mit absol. Ether (3 x 50 mL) gewaschen und das Produkt im Vakuumexsiccator bei

30

Raumtemperatur/50 mbar über Calciumchlorid getrocknet wobei das Fumarat in Form eines farblosen Pulvers (1.170g, 72% d.Th.) erhalten wird. Eine Analysenmenge wird bei 2 mbar und 40°C 8 Stunden über Phosphorpentoxid getrocknet.

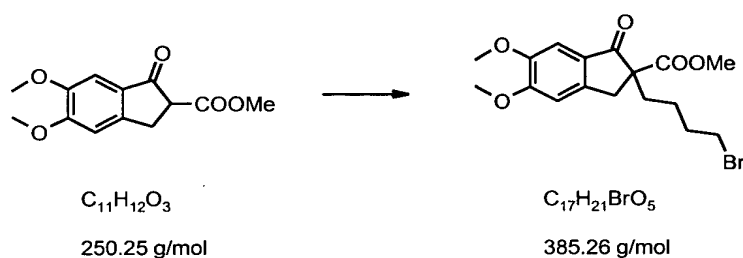
$C_{29}H_{34}N_2O_6S \cdot C_4H_4O_4$ (JOS 1658)

5 Ber. C 60.54, H 5.85, N 4.28.

Gef.: C 60.49, H 5.97, N 4.22

B ispiel 6:

10 Stufe 1: 2-(4-Brombutyl)-5,6-dimethoxy-1-oxoindan-2-carbonsäuremethylester



Zu einer Suspension von Natriumhydrid (0.84 g, 17.6 mmol, 50 % in Weißöl , durch Digerieren mit
15 absolutem Petrolether (3 x 50 mL) vom Weißöl befreit) in absolutem DMF wird 5,6-Dimethoxy-1-oxoindan-2-carbonsäuremethylester (4.0 g, 16.0 mmol), hergestellt gemäß Fukushi, Hideto; Mabuchi, Hiroshi; Itoh, Katsumi; Terashita, Zen-ichi; Nishikawa, Kohei; Sugihara, Hirosada; *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42(3), 541-550, bei Raumtemperatur in Substanz zugegeben und die Lösung 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach versetzt man mit 1,4-Dibrombutan (24.2 g, 112.0
20 mmol) und rührt 18 Stunden bei Raumtemperatur. Man verteilt zwischen Wasser und Ether, extrahiert die wäßrige Phase quantitativ mit Ether, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (5 x), gesättigter Kochsalzlösung (1 x) und trocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle). Vom nach dem Eindampfen erhaltenen Rückstand wird überschüssiges Dibromalkan am Hochvakuum durch Kugelrohrdestillation (100 °C/0.05 mbar) abgetrennt und der erhaltene
25 Rückstand aus siedendem *tert.*-Butylmethylether (25 mL) umkristallisiert, wodurch das Produkt in Form farbloser Kristalle (5.02 g, 13.0 mmol, 81.6 %) erhalten wird.

DC: Petrolether : Essigsäureethylester = 3 : 1; R_f = 0.15

Schmp.: 92 – 93 °C

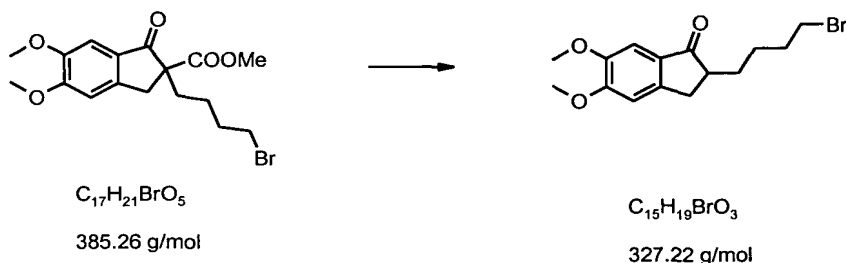
1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.13 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.58 (d, J =18.3 Hz, 1H), 3.33 (t, J =6.7 Hz, 2H), 2.97 (d, J =17.2 Hz, 1H), 2.20-1.99 (m, 1H), 1.95-1.73 (m, 3H), 1.53-1.26 (m, 2H);

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 200.7 (s), 171.6 (s), 156.1 (s), 149.7 (s), 148.5 (s), 127.7 (s), 107.1 (d), 104.8 (d), 60.6 (s), 56.2 (q), 56.0 (q), 52.6 (q), 36.3 (t), 33.6 (t), 33.2 (t), 32.6 (t), 23.1 (t)

Anzahl, chemische Verschiebung und Multiplizität der gefundenen Peaks bestätigen die postulierte Struktur

5 Stufe 2:

2-(4-Brombutyl)-5,6-dimethoxyindan-1-on



- 10 2-(4-Brombutyl)-5,6-dimethoxy-1-oxoindan-2-carbonsäuremethylester (3.0 g, 7.79 mmol) wird in konzentrierter Salzsäure (10 mL) und Essigsäure (30 mL) 12 Stunden bei 60 °C gerührt. Man versetzt mit gesättigter Natriumcarbonatlösung, neutralisiert mit Natriumcarbonat und extrahiert quantitativ mit Ether, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumcarbonatlösung (3 x), Wasser (1 x), gesättigter Kochsalzlösung (1 x), trocknet
- 15 (Natriumsulfat/Aktivkohle) und kristallisiert den nach Eindampfen erhaltenen Rückstand aus *tert*.-Butylmethylether (10 mL) um. Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (1.85 g, 5.65 mmol, 72.5 %)

DC: Petrolether : Essigsäureethylester = 3 : 1; R_f = 0.2

Schmp.: 72 – 73 °C

20

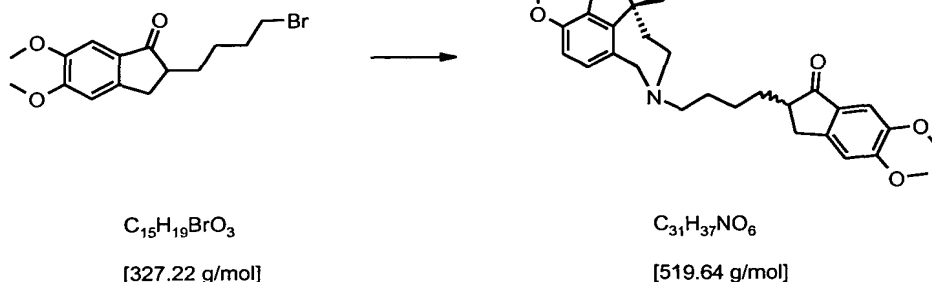
¹H NMR (CDCl₃): δ 7.15 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.40 (t, J=6.8 Hz, 1H), 3.23 (dd, J=18.0 Hz, J=8.0 Hz, 1H), 2.78-2.57 (m, 2H), 2.00-1.72 (m, 3H), 1.65-1.35 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃): δ 207.1 (s), 155.5 (s), 149.4 (s), 148.8 (s), 129.3 (s), 107.3 (d), 104.3 (d), 56.1 (t), 56.0 (t), 47.4 (d), 33.5 (t), 32.6 (t), 32.5 (t), 30.6 (t), 25.8 (t)

25

Stufe 3:

2-[4-[(4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-benzofuro[3a,3,2-e,f][2]benzazepin-11-yl]butyl]-5,6-dimethoxyindan-1-on

30



2-(4-Brombutyl)-5,6-dimethoxyindan-1-on (1.0 g, 3.01 mmol), Norgalanthamin (919 mg, 3.36 mmol) und Kaliumcarbonat (1.26 g, 9.09 mmol, wasserfrei, fein vermahlen) werden als in

5 absolutem Acetonitril (10 mL) 24 Stunden bei Siedetemperatur gerührt.

Das Reaktionsgemisch wird filtriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (150 g Kieselgel, Chloroform : Methanol : Ammoniak : 96.5 : 3 : 0.5), wodurch das Produkt als farbloser Schaum erhalten wird (1.21 g, 2.32 mmol, 77.6 %)

DC: Chloroform : Methanol : Ammoniak : 89.5 : 10 : 0.5, $R_f = 0.65$

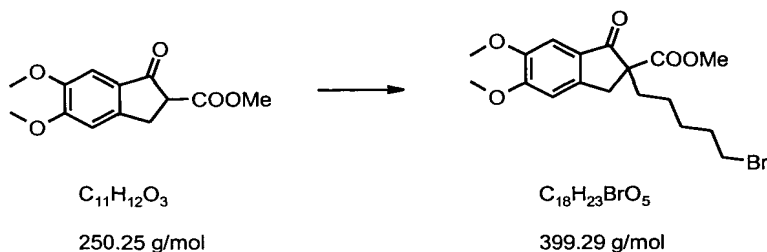
10 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.14 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.67-6.52 (m, 2H), 6.12-5.90 (m, 2H), 4.57 (b, 1H), 4.02-4.18 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (d, $J=13.7$ Hz, 1H), 3.43-3.06 (m, 3H), 2.75-2.35 (m, 5H), 2.11-1.83 (m, 3H), 1.59-1.29 (m, 6H);

15 ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 207.5 (s), 155.4 (s), 149.3 (s), 148.9 (s), 145.7 (s), 144.0 (s), 133.1 (s), 129.4 (s), 127.5 (d), 126.9 (d), 121.9 (d), 111.1 (d), 107.3 (d), 104.2 (d), 88.6 (d), 62.0 (d), 57.7 (t), 56.1 (q), 56.0 (q), 55.8 (q), 51.5 (t), 51.2 (t), 48.3 (t), 47.5 (d), 32.8 (t), 32.5 (t), 31.5 (t), 29.9 (t), 27.4 (t), 25.1 (t)

Beispiel 7:

Stufe 1: 2-(5-Brompentyl)-5,6-dimethoxy-1-oxoindan-2-carbonsäuremethylester

20



25 Zu einer Suspension von Natriumhydrid (0.62 g, 13.2 mmol, 50 % in Weißöl, durch Digerieren mit absolutem Petrolether (3 x 50 mL) vom Weißöl befreit) in absolutem DMF wird 5,6-Dimethoxy-1-oxoindan-2-carbonsäuremethylester (3.0 g, 12.0 mmol) bei Raumtemperatur in Substanz

zugegeben und die Lösung 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach versetzt man mit 1,5-Dibrompentan (19.3 g, 84.0 mmol) und rührt 18 Stunden bei Raumtemperatur. Man verteilt zwischen Wasser und Ether, extrahiert die wäßrige Phase quantitativ mit Ether, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (5 x), gesättigter Kochsalzlösung (1 x) und trocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle). Vom nach dem Eindampfen erhaltenen Rückstand wird überschüssiges Dibromalkan am Hochvakuum durch Kugelrohrdestillation (100 °C/0.05 mbar) abgetrennt und der erhaltene Rückstand aus siedendem *tert.*-Butylmethylether (20 mL) umkristallisiert, wodurch das Produkt in Form farbloser Kristalle (3.75 g, 9.4 mmol, 78.3 %) erhalten wird.

10 DC: Petrolether : Essigsäureethylester = 3 : 1; R_f = 0.15

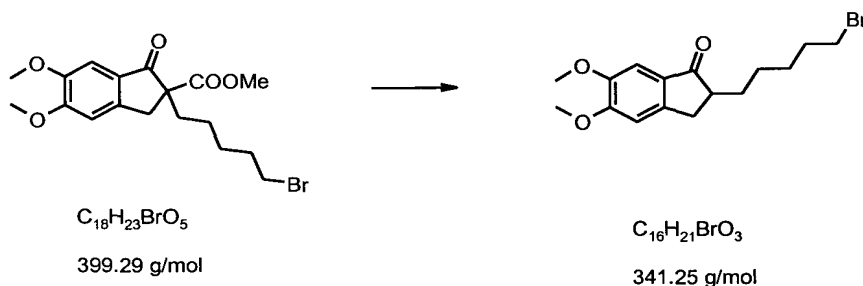
Schmp.: 108.5 – 110 °C

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.15 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.60 (d, J=19.1 Hz, 1H), 3.35 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.96 (d, J=19.1 Hz, 1H), 2.20-1.15 (m, 8H);

15 ¹³C NMR (CDCl₃): δ 200.9 (s), 171.8 (s), 156.1 (s), 149.7 (s), 148.4 (s), 127.9 (s), 107.1 (d), 104.9 (d), 60.8 (s), 56.2 (q), 56.1 (q), 52.6 (q), 36.4 (t), 34.5 (t), 33.5 (t), 32.3 (t), 28.3 (t), 26.9 (d), 23.7 (t)

Stufe 2:

2-(5-Brompentyl)-5,6-dimethoxyindan-1-on



20

2-(5-Brompentyl)-5,6-dimethoxy-1-oxoindan-2-carbonsäuremethylester (3.0 g, 7.51 mmol) wird in konzentrierter Salzsäure (10 mL) und Essigsäure (30 mL) 12 Stunden bei 60 °C gerührt. Man versetzt mit gesättigter Natriumcarbonatlösung, neutralisiert mit Natriumcarbonat und extrahiert quantitativ mit Ether, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumcarbonatlösung (3 x), Wasser (1 x), gesättigter Kochsalzlösung (1 x), trocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle) und kristallisiert den nach Eindampfen erhaltenen Rückstand aus *tert.*-Butylmethylether (10 mL) um. Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (1.78 g, 5.22 mmol, 69.5 %)

30 DC: Petrolether : Essigsäureethylester = 3 : 1; R_f = 0.2

Schmp.: 67.5 – 68.5 °C

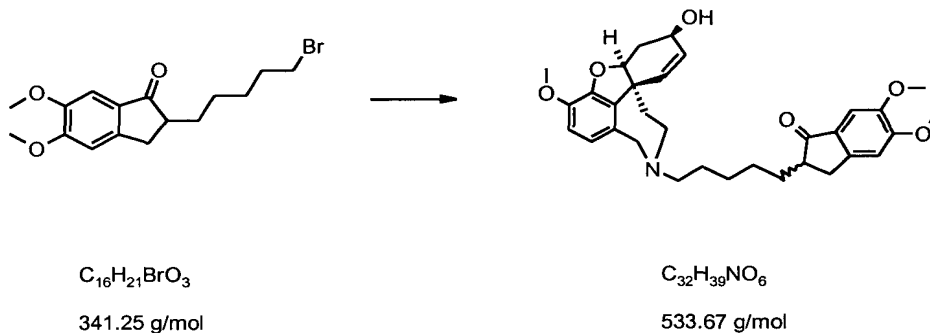
¹H NMR (CDCl₃): δ 7.15 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.50 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.20 (dd, J=6.4 Hz, J=9.5 Hz, 1H), 2.72 (d, J=3.2 Hz, 1H), 2.60 (d, J=3.2 Hz, 1H), 2.00-1.65 (m, 3H), 1.55-1.35 (m,

5H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 207.4 (s), 155.5 (s), 149.4 (s), 148.8 (s), 129.4 (s), 107.4 (d), 104.3 (d), 56.2 (q), 56.0 (q), 47.5 (d), 44.9 (t), 32.5 (t), 32.3 (t), 31.4 (t), 26.8 (t), 26.5 (t)

5 Stufe 3:

2-[5-[(4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-benzofuro[3a,3,2-e,f][2]benzazepin-11-yl]pentyl]-5,6-dimethoxyindan-1-on (SPH-1359)



10

2-(4-Bromopentyl)-5,6-dimethoxyindan-1-on (1.66 g, 4.86 mmol), Norgalanthamin (1.46 g, 5.35 mmol) und Kaliumcarbonat (2.01 g, 14.6 mmol, wasserfrei, fein vermahlen) werden als in absolutem Acetonitril (10 mL) 24 Stunden bei Siedetemperatur gerührt.

15 Das Reaktionsgemisch wird filtriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand säulen-chromatographisch gereinigt (150 g Kieselgel, Chloroform : Methanol : Ammoniak : 96.5 : 3 : 0.5), wodurch das Produkt als farbloser Schaum erhalten wird (1.84 g, 2.32 mmol, 70.9 %)

DC: Chloroform : Methanol : Ammoniak : 89.5 : 10 : 0.5, R_f = 0.65

20 ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.11 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.63-6.54 (m, 2H), 6.10-5.88 (m, 2H), 4.55 (b, 1H), 4.17-4.00 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (d, $J=13.7$ Hz, 1H), 3.40-3.01 (m, 3H), 2.72-2.25 (m, 5H), 2.10-1.75 (m, 3H), 1.65-1.19 (m, 8H);

25 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 207.4 (s), 155.3 (s), 149.2 (s), 148.8 (s), 145.6 (s), 143.8 (s), 133.0 (s), 129.4 (s), 129.3 (s), 127.4 (d), 126.9 (d), 121.8 (d), 111.0 (d), 107.2 (d), 104.2 (d), 88.5 (d), 77.2 (d), 61.9 (d), 57.6 (t), 56.0 (q), 55.9 (q), 55.7 (q), 51.4 (t), 48.2 (s), 47.5 (d), 32.9 (t), 32.4 (t), 31.5 (t), 29.8 (t), 27.2 (t), 27.1 (t)

Herstellung des Fumarats

30 Eine Lösung der Base (1.00, 1.874 mmol) in gesättigter Fumarsäurelösung (6 mL, ca. 0.5 M in 95% Ethanol) wird bei ca. 60°C bis zum Erreichen einer klaren Lösung erwärmt und diese Lösung noch warm tropfenweise innerhalb von 5 min zu magnetisch gerührtem absolutem Ether (ca. 150 mL)

zugefügt wobei ein weißer Niederschlag entsteht. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur werden die erhaltenen Kristalle abgenutscht und mit absol. Ether (3 x 50 mL) gewaschen und das Produkt im Vakuumexsiccator bei Raumtemperatur/50 mbar über Calciumchlorid getrocknet wobei das Fumarat in Form eines farblosen Pulvers (0.694, 57.0% d.Th.) erhalten wird. Eine Analysenmenge wird bei 2 mbar und 40°C 8 Stunden über Phosphorpentoxid getrocknet. Aus der Mutterlauge wird eine zweite Fraktion gewonnen.

$C_{32}H_{39}NO_6 \cdot C_4H_4O_4 \cdot \frac{1}{2} H_2O$ (658.7)

Ber. C 65.64 H 6.73 N 2.13

Gef. C 65.83 H 6.72 N 2.10

10

15

20

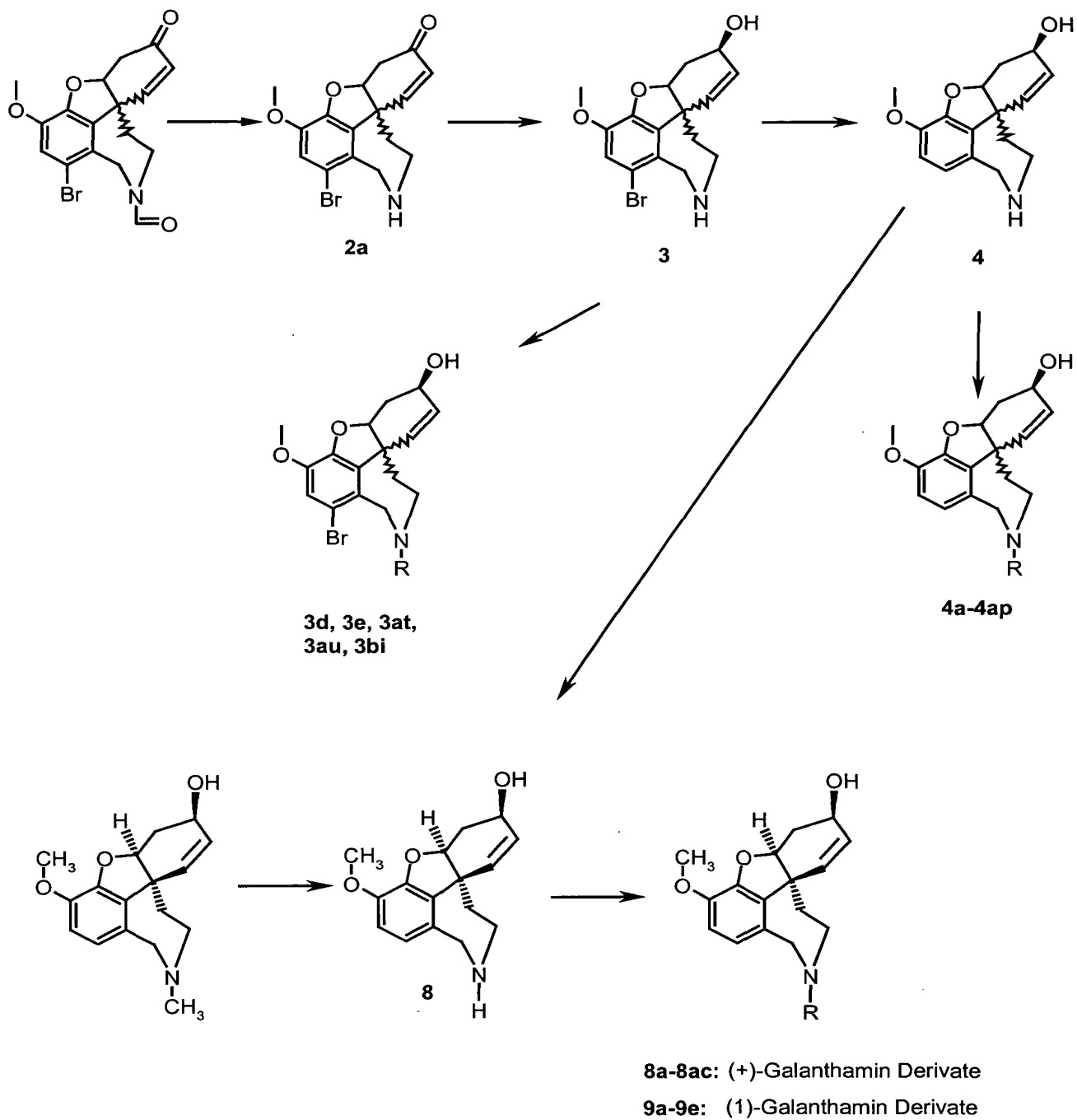
25

30

35

Form In und Tab II für Beispiel 8-

79



Beispiel	Nr.	SPH	BATCH	R1
			LABCODE	
8	3bi	SPH-1218	CB 30	-C(SMe)=NCN
9	4a	SPH-1229	CB 52	-pyrimidine-(2-yl)
10	4b	SPH-1234	CB 56	-2-Cl-pyrimidine-(4-yl)
11	4c	SPH-1245	CB 59	-2-NEt2-pyrimidine-(4yl)
12	4d	SPH-1244	CB 57	-2-O(CH2)3NMe2-pyrimidine-(4-yl)
13	4e	SPH-1230	CB 53	-4,6-Cl-1,3,5-triazine-(2-yl)
14	4f	SPH-1243	CB 58	4,6-di(NEt2)-1,3,5-triazine-(2-yl)
15	4g	SPH-1228	CB 43	-4,6-OPh-1,3,5-triazine-(2yl)
16	4h	SPH-1233	CB 51	-4,6-di(O(CH2)2NH2)-1,3,5-triazine-(2-yl)
17	4i	SPH-1242	CB 55	4,6-di(O(CH2)3NMe2)-1,3,5-triazine-(2-yl)
18	4j	SPH-1246	MR 16	-CO-CH2Cl
19	4l	SPH-1214	CB 34	-CO-NHCH(Me)2
20	4m	SPH-1221	CB 45	-CO-NHC(Me)3
21	4n	SPH-1231	CB 49	-CONHEt
22	4o	SPH-1222	CB 46	-CONH-cyclohexane
23	4p	SPH-1215	CB 33	-CONHPh
24	4q	SPH-1237	CB 47	-CONH-Ph(4-Cl)
25	4r	SPH-1267	CB 73	-CO-NH-CH(Me)Ph, S-(-)
26	4s	SPH-1232	CB 50	-CONH-2-naphthaline
27	4t	SPH-1211	CB 13	-CSNHMe
28	4u	SPH-1236	CB 48	-CSNHCH2CH=CH2
29	4v	SPH-1259	HM 59	-C(COOMe)=CHCOOMe
30		SPH-1196	TK 36-2	-(CH2)3-(2-(4-F-phenyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane)-5-yl)
31	4x	SPH-1219	CB 36	-CH=C(CN)2
32	4y	SPH-1278	HM 60	CH=C(COOMe)2
33	4z	SPH-1264	HM 58	-CH=CHCOCH2OEt
34	4ac	SPH-1248	MR 7	-CH2-COOEt
37	4af	SPH-1116	Ja 6-2	-(CH2)2-NH2
40	4ai	SPH-1217	CB 28	-(CH2)2-COOEt
41	4aj	SPH-1277	HM 57	-(CH2)2-COOC(Me)3
42	4ak	SPH-1262	MR 14	-(CH2)2-CONHCHMe2
43	4ab	SPH-1102	TK 72/5	-CH2-CH=CH2
43	4al	SPH-1249	MR 13	-(CH2)2-CONHCHMe3
44	4am	SPH-1216	CB 35	-(CH2)2-CN
45	4an	SPH-1220	CB 41	-(CH2)3-OH
46	4aa	SPH-1103	TK 74/3	-Bn
46	4ao	SPH-1235	CB 42	-(CH2)3-NH2

47	4ap	SPH-1107	TK 94/3	-(CH ₂) ₃ -N-piperidine
48	8a	SPH-1280	CB 98	-Ph
49	8b	SPH-1282	CB 100	-thiophene-2yl
50	8c	SPH-1327	WO 2	-(N-benzoyl)-4-piperidine
51	8e	SPH-1296	CB 147	-COOPh
52	8f	SPH-1328	CB 161	-C(=S)OPh
53	8g	SPH-1292	CB 112	-Fmoc
54	8h	SPH-1326	CB 171	-CO-(CH ₂) ₂ -CH=CH ₂
55	8i	SPH-1268	CB 78	-CONH ₂
56	8j	SPH-1287	HM 109	-CSNHMe
57	8k	SPH-1269	CB 85	-CO-NHCH(Me) ₂
58	8l	SPH-1270	CB 86	-CO-NHC(Me) ₃
59	8m	SPH-1266	CB 75	-CONH-Ph(2-CF ₃)
60	8n	SPH-1272	CB 81	-C(SMe)=NCN
61	8o	SPH-1289	HM 117	-CH ₂ -cyclopropane
63	8r	SPH-1295	BM 1	-CH ₂ -CN
64	8s	SPH-1314	DD 18	-CH ₂ -CO-(2-phenyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane)-5-yl)
65	8t	SPH-1311	BM 4	-(CH ₂) ₂ -NH ₂
66	8u	SPH-1117	Ro21 CB120	-(CH ₂) ₂ -N-morpholine
67	8v	SPH-1329	DD 26	-(CH ₂) ₂ -(2-phenyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane)-5-yl)
68	8w	SPH-1276	CB 89	-(CH ₂) ₂ -COOH
69	4ae	SPH-1096	TK 81/3	-(CH ₂) ₂ -OH
69	8x	SPH-1271	CB 87	-(CH ₂) ₂ -COOC(Me) ₃
70	8z	SPH-1315		-(CH ₂) ₃ -OH
71	8aa	SPH-1213	TK 96/3	-(CH ₂) ₃ -NMe ₂
72	4k	SPH-1104	Ro 20	CO(CH ₂) ₁₄ Me
72	8ab	SPH-1286	HM 113	-(CH ₂) ₃ -N-piperidine
73	4ad	SPH-1099	TK 80-3	-CH ₂ -CN
73	8ac	SPH-1312	DD 24	-(CH ₂) ₃ -(2-(4-F-phenyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane)-5-yl)
74	4ag	SPH-1098	Ro 11	-(CH ₂) ₂ -N-morpholine
75	9a	SPH-1284	DD 10	-CO-NHCH(Me) ₂
76	9b	SPH-1283	DD 9	-CO-NHC(Me) ₃
77	9c	SPH-1118	Ro 22	-(CH ₂) ₂ -N-morpholine
78	9d	SPH-1330	RMA-15	-(CH ₂) ₃ -NMe ₂
79	9e	SPH-1333	RMA 14	-(CH ₂) ₃ -N-piperidine

B ispi l 8:

Schritt 1

(6R)-1-Bromo-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef[2]benzazepin-6-on (2a)

5

Zu einer gerührten Lösung von (6R)-5,6,9,10,11,12,1-bromo-3-methoxy-6-oxo-4aH-hexahydro-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carboxaldehyd (2) (100.0 g, 0.26 mol) in Toluol (2.6 l) Wasser (660 ml) und konzentrierter Salzsäure (400 ml) wurden hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren 48 Stunden lang rückflußgekocht. Der Niederschlag wurde abfiltriert mit

10 Wasser (3 x 500 ml) gewaschen. Die Phasen des Hydrates wurden getrennt und die organische Phase mit Wasser (3 x 500 ml) extrahiert. Der Niederschlag wurde mit den vereinigten, wäßrigen Lösungen des Hydrates erhitzt und heißfiltriert. Die Lösung wurde mit 30%igem Natriumhydroxid auf pH = 12 eingestellt. Der Niederschlag wurde filtriert und getrocknet (50°C/50 mbar), um 64.5 g (70%) der Titelverbindung (2a), um einen Schmelzpunkt von 228-231°C zu erhalten. ¹H-NMR(CDCl₃) δ 6.94 (dd, J₁ = 10.3, 1.9 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.00 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.04 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 3.07 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 2.70 (dd, J₁ = 17.8 Hz, J₂ = 3.7 Hz, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.80 (dt, J₁ = 14.0 Hz, J₂ = 2.9 Hz, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 194.3 (s), 146.9 (s), 143.8 (s), 135.3 (d), 130.6 (s), 129.3 (s), 126.9 (d), 121.9 (d), 111.8 (s), 87.9 (d), 56.3 (t), 55.9 (q), 51.8 (t), 49.0 (s), 37.2 (t), 33.0 (t). Anal. (C₁₆H₁₆BrNO₃·0.4 H₂O)C,H,N.

20

Schritt 2:

(6R)-1-Bromo-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef[2]benzazepin-6-ol (3)

25 Zu einer Lösung von (6R)-1-Bromo-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-on (2a) (64.5 g, 0.184 mol) in trockenem THF (1.3 l) wurde eine L-Selektidrlösung (1M, 276 ml, 0.276 mol) bei -10°C zugegeben. Nach 30-minütigem Rühren bei -10 bis -5°C wurde das Reaktionsgemisch mit MeOH (80 ml) hydrolysiert und eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde in 2 N-Salzsäure aufgelöst und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die

30 Lösung wurde mit konzentriertem Ammoniak auf pH = 9 eingestellt und mit EtOAc (3 x 500 ml) extrahiert, die vereinigten, organischen Schichten wurden mit Brine gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄), um 55.9 g (90.6%) des Produktes zu ergeben. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.85 (s, 1H), 6.05 (m, 2H), 4.56 (b, 1H), 4.48 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.85 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.35-3.05 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.98 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.85-1.65 (m, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 145.8 (s), 144.0 (s), 134.1 (s), 131.6 (s), 127.9 (d), 126.8 (d), 115.5 (d), 113.0 (s), 88.4 (d),

35 61.7 (d), 56.0 (q), 52.7 (t), 49.3 (s), 46.6 (t), 29.7 (t).

Schritt 3:

(6R)-3-Methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (= (+/-)-Norgalanthamin) (4)

Zu einer Lösung von (6R)-1-Bromo-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (3) (20.0 g, 56.8 mmol) in 50% EtOH (1000 ml) wurde aktiviertes Zink (89.0 g, 1.36 mol) und Kalziumchlorid (44.0 g, 0.40 mol) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 18 h lang rückflußgekocht und über Zelite filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt, der Rückstand mit 2N-Salzsäure (500 ml) verdünnt und mit EtOAc (3 x 400 ml) extrahiert. Der pH-Wert der wäßrigen Phase wurde mit konzentriertem Ammoniak auf über 8.5 eingestellt und mit CH₂Cl₂ (3 x 100 ml) und mit CH₂Cl₂:MeOH = 9:1 (3 x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten, organischen Extrakte wurden mit Brine (200 ml) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingeeengt, um 12.3 g (79.0%) der Verbindung 4 zu ergeben: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.62 (b, 2H), 6.02 (m, 2H), 4.61 (b, 1H), 4.14 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 2.69 (t, J = 15.7, 1H), 2.10-1.63 (m, 4H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 146.2 (s), 144.1 (s), 133.1 (s), 131.7 (s), 127.8 (d), 126.8 (d), 120.8 (d), 111.1 (d), 88.4 (d), 61.9 (d), 55.9 (q), 53.3 (t), 48.5 (s), 46.7 (t), 39.4 (t), 29.9 (t). Anal. (C₂₀H₂₆N₂O₄) C, H, N.

Schritt 4:

Methyl (6R)-1-Bromo-N¹¹-cyano-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)carboximidothioat (3bi)

Zu einer Lösung von (+/-)-Norgalanthamin (0.5 g, 1.4 mmol) in EtOH:DMF = 4:1 (20 ml) wurden 0.21 g, 1.4 mmol) N-cyanodithiocarbonimidicsäuredimethylester (0.21 g, 1.4 mmol) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Tage rückflußgekocht und eingeeengt. Der Rückstand wurde in EtOH kristallisiert, um 0.25 g (41.7%) der Verbindung 3bi zu ergeben: ¹H-NMR (CDCl₃): δ 6.90 (s, 1H), 6.05 (dd, J₁ = 10.3 Hz, J₂ = 5.0 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.62 (b, 1H), 4.36 (d, J = 16.5, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (m, 1H), 2.96 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 1.92 (m, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ 146.3 (s), 145.0 (s), 132.7 (s), 129.0 (s), 125.4 (d), 125.2 (d), 125.2 (s), 116.0 (d), 114.3 (d), 88.0 (d), 61.3 (d), 56.1 (q), 55.0 (t), 49.6 (t), 48.6 (s), 29.4 (t), 16.1 (q). Anal. (C₁₉H₂₀BrN₃O₃S.0.85 EtOH) C, H, N.

B ispiel 9:

(6R)-3-Methoxy-11-(2-pyrimidiny)-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (4a)

Zu einer Lösung von (+/-)-Norgalanthamin (0.5 g 1.8 mmol) in EtOH (30 ml) wurden 0.21 g, 1.8 mmol) 2-Chlorpyrimidin und Natriumhydrogenkarbonat (0.61 g, 7.2 mmol) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Tage rückflußgekocht und konzentriert. Der Rückstand wurde mit

Wasser (30 ml) verdünnt und EtOAc (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten, organischen Extrakte wurden mit Kochsalzlösung gewaschen (20 ml), getrocknet (Na_2SO_4) und eingengt, um 0.51 g (80.8%) von 4a zu ergeben: $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d})$ δ 7.82 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 6.42 (d, $J = 12.0$ Hz 1H), 6.23 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 6.03 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.54 (dd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 16.0$, 1H), 4.09 (b, 1H), 3.94 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.21 (t, $J = 14.0$ Hz, 1H), 2.54 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.55 (m, 3H), $^{13}\text{C-NMR}(\text{DMSO-d})$ δ 159.5 (s), 156.7 (2), 145.5 (s), 142.8 (s), 131.6 (s), 128.9 (s), 126.8 (d), 126.1 (d), 120.8 (d), 109.9 (d), 108.8 (d), 86.8 (d), 61.3 (d), 54.8 (q), 50.2 (t), 47.3 (s), 47.4 (t), 34.6 (t), 29.2 (t). Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.15 \text{ EtOH}$) C,H,N.

B ispiel 10:

(6R)-11-(2-Chloro-4-pyrimidinyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2,-ef][2]benzazepin-6-ol (4b) wurde analog Beispiel 9 hergestellt. Reaktionszeit 40 h, Ausbeute 0.62 g (88.6%). $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.84 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 6.05 (b, 2H), 5.90 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.58 (b, 1H), 4.34 (m, 2H), 4.18 (b, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.60 (t, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.04 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 1.87 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 160.5 (s), 158.4 (s), 157.0 (s), 145.0 (s), 144.1 (s), 132.2 (s), 128.2 (d), 127.8 (s), 126.6 (d), 126.1 (d), 111.0 (d), 107.1 (d), 88.1 (d), 61.6 (d), 55.8 (q), 53.8 (t), 48.3 (s), 46.0 (t), 34.9 (t), 29.6 (t).

Beispiel 11:

(6R)-11-(2-Diethylamino)-4-pyrimidinyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (4c).

Zu einer Lösung von Verbindung 4b (0.5 g, 1.30 mmol) in Diethylamin (6 ml, 57.6 mmol) wurde 0.1 g (1.30 mmol) Kaliumhydroxyd hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 22 h rückflußgekocht und eingengt. Der Rückstand wurde mit gesättigter Lösung von Kaliumkarbonat (30 ml) verdünnt und mit EtOAc (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen (20 ml), getrocknet (Na_2SO_4) und eingengt. Flashchromatographie ergab 0.21 g (38.5%) von 4c. Nachstehend sind nur die unterschiedlichen NMR-Signale beschrieben: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.97 (d, $J = 16.0$ Hz, 4H), 1.34 (m, 6H); $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 36.3 (t), 14.0 (q).

B ispi l 12:

(6R)-11-(2-(3-(Dimethylamino)propoxy)-4-pyrimidinyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-

[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (4d): Die Herstellung erfolgte analog Beispiel 11. Reaktionszeit 2 h, Ausbeute 0.16 g (41.0%). Es werden nur die unterschiedlichen NMR-Signale beschrieben: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 4.34 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.00 (m, 4H); ¹³C-NMR(CDCl₃) 65.0 (t), 56.3 (t), 45.2 (q), 27.0 (t).

5

B ispiel 13:

(6R)-11-(4,6-Dichloro-1,3,5-triazin-2-yl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-

10 [1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (4e): Eine Lösung von 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazin (0.66 g, 3.7 mmol) in Aceton (16 ml) wurde auf Eiswasser (35 ml) gegossen und bei 0°C (+/-)- Norgalanthamin (1.0 g, 3.7 mmol) in kleinen Teilen zugegeben. Nach Zugabe von 2N-Natriumhydroxyd (2ml) wurde das Reaktionsgemisch 40 h lang rückflußgekocht. Die wäßrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung (30 ml) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingeeengt, um 0.90 g (59.5%) der
15 Verbindung 4e zu ergeben: ¹H-NMR(CDCl₃) δ 6.82 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.02 (b, 2H), 5.30 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 16.0, 1H), 4.50 (b, 1H), 4.22 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.11 (b, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.61 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 1.90 (m, 3H); ¹³C-NMR(CDCl₃) δ 207.0 (s) 171.2 (s), 163.7 (s), 146.2 (s), 143.9 (s), 132.3 (d), 129.5 (s), 127.6 (s), 126.7 (d), 121.5 (d), 110.8 (d), 88.0 (d), 61.7 (d), 55.7 (q), 51.8 (t), 48.2 (s), 43.4 (t), 35.9 (t), 29.7 (t).

20

Die Verbindungen 4f - 4i enthalten das grundlegende Galanthamingerüst wie 4e, unterscheiden sich aber im Stickstoffsubstituenten. Da das Proton und Kohlenstoffsignal des Galanthaminkerns sich nicht wesentlich unterscheiden, werden nachstehend die NMR-Signale des Stickstoffsubstituenten wiedergegeben.

25

B ispiel 14:

(6R)-11-(4,6-Bis-(diethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-

30 [1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (4f): Eine Lösung von Verbindung 4e (0.30 g, 0.71 mmol) in 40 ml Aceton wurde auf 100 ml Eiswasser gegossen und bei 0°C eine Lösung von Diethylamin (5.7 ml, 54.7 mmol) in Aceton (10 ml) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h lang rückflußgekocht und dann auf 200 ml Eiswasser gegossen. Die wäßrige Phase wurde mit 3 x 100 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Flashchromatographie ergab
35 0.17 g (47.8%) der Verbindung 4f: ¹H-NMR(CDCl₃) δ 3.54 (m, 8H), 1.18 (m, 12H); ¹³C-NMR(CDCl₃) δ 41.7 (t), 13.4 (q).

Beispi l 15:

(6R)-11-(4,6-Diphenoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (4g): Zu einer Lösung von (+/-)-Norgalanthamin (1.0 g, 3.74 mmol) in Dioxan (60 ml) wurden 6.5 g (18.3 mmol) 2,4,6-triphenoxy-1,3,5-triazin zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 20 h lang rückflußgekocht. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit Dioxan gewaschen. Das Filtrat wurde eingeeengt und Flashchromatographie ergab 0.91 g (45.9%) der Verbindung 4g: ¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.42-7.03 (m, 10H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 172.1 und 162.3 (s), 138.3 und 138.1 (d), 134.6 (d), 131.3 und 130.8 (d).

B ispiel 16:

(6R)-11-(4,6-Bis-(2-aminoethoxy)-1,3,5-triazin-2-yl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (4H): Nach der in Beispiel 11 angegebenen Arbeitsweise wurde die Verbindung hergestellt, wobei die Reaktionszeit 3 h betrug. Man erhielt 0.15 g (67.9%) der Verbindung 4h. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.64 (m, 4H), 3.42 (m, 4H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 61.3 (t), 42.1 (t).

Beispiel 17:

(6R)-11-(4,6-Bis-(2-(dimethylamino)ethoxy)-1,3,5-triazin-2-yl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (4i). Nach der in Beispiel 11 angegebenen Arbeitsweise wurde bei einer Reaktionszeit von 3 h die Verbindung 4i in einer Ausbeute von 0.16 g (59.5%) erhalten: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 4.12 (q, J = 6.0 Hz, 4H), 2.29 (d, J = 4.0 Hz, 12H), 1.29 (m, 8H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 65.6 (t), 56.0 (t), 45.2 (q), 29.2 (t).

Beispiel 18:

2-Chloro-1-((6R)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-1-ethanon (4j): Zu einer Lösung von (+/-)-Norgalanthamin (2.0 g, 7.3 mmol) in trockenem TRF (100 ml) wurden 0.82 g Chloracetylchlorid (7.3 mmol) und 0.81 g (8.0 mmol) Triethylamin zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h lang rückflußgekocht und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit 2N Salzsäure (100 ml) verdünnt und mit EtOAc (3 x 75 ml) extrahiert. Die wäßrige Phase wurde auf pH > 8.5 mit konzentriertem Ammoniak eingestellt und mit 3 x 75 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Flashchromatographie ergab 0.20 g (7.7% der Verbindung 4j): ¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.78 (b, 1H), 6.12 (m, 2H), 5.30 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.65 (m, 2H), 4.32-4.01 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.61 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 1.90 (m, 3H), ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 166.0 (s), 146.2 (s), 144.9 (s), 132.3 (d), 128.3 (s), 127.3 (s), 126.0 (d), 120.2 (d), 111.2 (d), 88.2 (d), 61.7 (d), 55.8 (q), 52.8 (t), 48.1 (s), 45.5 (t), 41.4 (t), 35.4 (t), 29.6 (t).

Beispiel 19:

(6R)-6-Hydroxy-N¹¹-isopropyl-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-
5 ef[2]benzazepin-11(12H)-carboxamid (4l): Nach der in Beispiel 11 angegebenen Arbeitsweise
wurde bei einer Reaktionszeit von 4 h 0.50 g der Verbindung 4h mit einem Schmelzpunkt von
106-108°C erhalten: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.68 (dd, J = 10.3; 8.3 Hz, 2H), 6.00 (m, 2H), 4.59 (b, 1H), 4.47
(d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 16.4, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.36 (dt, J = 12.6;
2.0 Hz 1H), 2.69 (dd, J 15.7; 3.4 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.88 (dd, J = 12.3; 3.4
10 Hz, 1H), 1.77 m, 1H), 1.07 (dd, J = 21.8; 6.4 Hz, 6H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 156.4 (s), 146.8 (s), 144.5 (s),
132.4 (s), 129.0 (s), 127.9 (d), 126.4 (d), 120.1 (d), 111.0 (d), 88.3 (d), 61.7 (d), 55.8 (q), 51.5 (t), 48.3
(s), 45.4 (t), 42.4 (d), 36.4 (t), 29.7 (t), 23.3 (q), 23.1 (q). Anal. (C₂₀H₂₆N₂O₄), C,H,N.

Die Verbindungen 4m - 4s enthalten das Galanthamingrundgerüst wie 4l, unterscheiden sich
15 aber hinsichtlich des Stickstoffsubstituenten. Da die Proton- und Kohlenstoffsignale des
Galanthaminkerns sich nicht wesentlich voneinander unterscheiden, sind nur die Signale des
Stickstoffsubstituenten nachstehend wiedergegeben.

Beispiel 20:

20 (6R)-N¹¹-t-Butyl-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-
ef[2]benzazepine-11(12H)-carboxamide (4m): Verfahren gemäß Beispiel 11, Reaktionszeit 3 h,
Ausbeute 0.57 g (85%); Schmelzpunkt 204-205°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.24 (s, 9H); ¹³C-NMR (CDCl₃)
156.4 (s), 50.7 (s), 29.3 (q). Anal. (C₂₁H₂₈N₂O₄) C,H,N.

25

Beispiel 21:

(6R)-N¹¹-Ethyl-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-
ef[2]benzazepine-11(12H)-carboxamide (4n): Verfahren gemäß Beispiel 11, Reaktionszeit 3 h,
30 Ausbeute 0.61 g (98%); Schmelzpunkt 137-139°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.14 (q, J = 4.0 Hz, 2H), 1.04 (t,
J = 10 Hz, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃) 157.0 (s), 35.6 (t), 15.3 (q).

Beispiel 22:

35 (6R)-N¹¹-Cyclohexyl-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-
ef[2]benzazepine-11(12H)-carboxamide (4o): Verfahren gemäß Beispiel 11, Reaktionszeit 5 h,
Ausbeute 0.56 g (79%); Schmelzpunkt 225-228°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.24 (s, 9H); ¹³C-NMR (CDCl₃)
δ 48.8 (d), 33.4 (t), 33.2 (t), 25.5 (t), 24.8¹ (t), 24.6 (t).

Beispiel 23:

- 5 (6R)-6-Hydroxy-3-methoxy-N¹¹-phenyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11-(12H)-carboxamide (4p): Verfahren gemäß Beispiel 11, Reaktionszeit 4 h, Ausbeute 0.34 g (47%); Schmelzpunkt 198-199°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.24 (m, 4H), 6.99 (q, J = 4.2 Hz, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 154.5 (s), 138.7 (s), 128.7 (d), 122.9 (d), 119.7 (d). Anal. (C₂₃H₂₄N₂O₄·H₂O) C, H, N.

10 **Beispiel 24:**

- (6R)-N¹¹-4-Chlorophenyl-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11-(12H)-carboxamide (4q): Verfahren gemäß Beispiel 11, Reaktionszeit 5 h, Ausbeute 0.16 g (21%); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.49-6.94 (m, 4H); ¹³C-NMR δ (CDCl₃) 154.1 (s), 139.1 (s), 123.4 (s), 122.9 (d), 119.7 (d).

Beispiel 25:

- 20 (6R)-6-Hydroxy-3-methoxy-N¹¹-(S)-(-)-α-methylbenzyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11-(12H)-carboxamide (4r): Verfahren gemäß Beispiel 11, Reaktionszeit 6 h, Ausbeute 0.66 g (58%); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.21 (d, J = 6.0 Hz, 4H), 7.17 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 1.41 (dd, J = 20.0; 12 Hz, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 156.6 und 165.4 (s), 144.5 (s), 128.3 und 128.1 (d), 126.5 und 126.4 (d), 125.9 und 125.5 (d), 46.1 (d), 22.9 und 22.6 (q).

25 **Beispiel 26:**

- 30 (6R)-6-Hydroxy-3-methoxy-N¹¹-(S)-(-)-α-methylbenzyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11-(12H)-carboxamide (4s): Verfahren gemäß Beispiel 11, Reaktionszeit 6 h, Ausbeute 0.66 g (58%); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.43 (m, 4H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 155.4 (s), 134.0 (s), 133.6 (s), 132.5 (s), 128.6 (d), 127.9 (d), 125.9 (d), 125.7 (d), 125.6 (d), 125.6 (d), 121.1 (d).

Beispiel 27:

- 35 (6R)-6-Hydroxy-3-methoxy-N¹¹-methyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11-(12H)-carboxamide (4t): Verfahren gemäß Beispiel 11, Reaktionszeit 3 h, Ausbeute 0.57 g (99%); Schmelzpunkt 219-221°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 10.2; 4.4 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 15.8 Hz, 1H),

4.44 (s, 1H), 4.25 (d, J = 5.5, 1H), 4.07 (b, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 2.84 (d, J = 3.4 Hz, 3H); 2.28 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.04 (d, J = 20.1 Hz, 1H), 1.88 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.65 (d, J = 13.9 Hz 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 182.2 (s), 147.2 (b), 144.9 (s), 132.4 (s), 128.2 (d), 126.6 (s), 126.2 (d), 120.5 (d), 111.3 (d), 88.3 (d), 61.7 (d), 55.9 (q), 53.7 (t), 50.5 (t), 48.2 (s), 35.6 (t), 32.9 (q) 29.7 (t). Anal.

5 (C₁₈H₂₂N₂O₃S.0.05 CH₃C₆H₅) C, H, N.

B ispiel 28:

10 ((6R)-6-Hydroxy-3-methoxy-N¹¹-allyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11-(12H)-carbothioamide (4u): Verfahren nach Beispiel 11, Reaktionszeit 5 h, Ausbeute 0.47 g (70%); Schmelzpunkt 192-194°C; gleiches Gerüst wie 47, nur die unterschiedlichen NMR-Signale werden wiedergegeben: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.85 (m, 1H), 5.13 (m, 2H), 4.14 (m, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 181.2 (s), 133.7 (d), 116.6 (t), 48.3 (t). Anal. (C₂₀H₂₄N₂O₃S) C, H, N.

15

B ispiel 29:

20 ((6R)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-(12H)-yl-fumaraciddimethylester (4v): Verfahren nach Beispiel 11. Zu einer Lösung von (+/-)-Norgalanthamin (0.5 g, 1.74 mmol) in 40 ml CH₂Cl₂ wurden 0.37 g (2.61 mmol) But-2-enedionsäuredimethylester zugegeben und 20 h lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, um ein öliges Produkt zu erhalten, dessen Flashchromatographie 0.28 g (39.1 %) von 4v ergab. Schmelzpunkt 112-115°C, ¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.63 (dd, J₁ = 12.6 Hz, J₂ = 8.1 Hz, 2H), 6.02 (dd, J₁ = 15.9 Hz, J₂ = 11.5 Hz, 2H), 4.77 (b, 1H), 4.59 (b, 1H), 4.22 (d, J = 15.9, 1H), 4.13 (b, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H); 3.46 (m, 1H), 3.19 (dt, J₁ = 15.1 Hz, J₂ = 3.1 Hz, 3H), 2.68 (dd, J₁ = 15.8 Hz, J₂ = 2.2 Hz, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.54 (m, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 167.6 und 165.7 (s), 153.0 (s), 146.0 (s), 144.3 (s), 132.9 (s), 128.5 (s), 127.8 (d), 126.4 (d), 121.8 (d), 111.2 (d), 88.6 (d), 86.6 (d), 61.9 (d), 56.9 (t), 55.8 (q), 55.0 (q), 50.2 (q), 48.3 (s), 33.0 (t), 29.8 (t). Anal. (C₂₂H₂₅NO₇) C, H, N.

30

B ispiel 30:

35 ((6R)-11-(3-(2-(4-Fluor)phenyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl-propyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (4w): Verfahren nach Beispiel 11, Reaktionszeit 4 d, Ausbeute 0.14 g (63.0%); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.21 (m, 2H); 6.68 (m, 3H), 5.0 (s, 1H), 4.47 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.63 (m, 3H), 3.24 (m, 1H), 2.04 (m, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃) 168.0 und 167.6 (s), 146.4 (d), 144.1 (s), 127.7 und 127.5 (d), 112.5 und 112.4 (d), 67.0 (t), 57.0 und 56.8 (d), 56.8 und 56.6 (t), 51.8 und 51.6 (t), 36.6 (t); 33.7 und 33.6 (t).

B ispi l 31:

2-((6R)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-
 11(12H)-ylmethylene)-malononitrile (4x): Verfahren nach Beispiel 11, Reaktionszeit 6 h, Ausbeute
 5 0.41 g (64.8%); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.12 (m, 1H), 6.63 (dd, J₁ = 12.6 Hz, J₂ = 8.1 Hz, 2H), 6.02 (dd, J₁ =
 15.9 Hz, J₂ = 11.5 Hz, 2H), 4.59 (b, 1H), 4.22 (d, J = 15.9, 1H), 4.13 (b, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (d, J =
 15.9 Hz, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.19 (dt, J₁ = 15.1 Hz, J₂ = 3.1 Hz, 3H), 2.68 (dd, J₁ = 15.8 Hz, J₂ = 2.2 Hz,
 1H), 2.00 (m, 1H), 1.54 (m 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 157.2 und 156.8 (d), 146.0 (s), 144.3 (s), 132.9 (s),
 128.5 (s), 127.8 (d), 126.4 (d), 124.2 (s), 121.8 (d), 116.8 und 116.5 (s), 115.0 und 114.7 (s), 111.2 (d),
 10 88.6 (d), 61.9 (d), 56.9 (t), 55.8 (q), 48.3 (s), 33.0 (t), 29.8 (t).

B ispiel 32:

2-((6R)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-
 15 11(12H)-ylmethylene)-malonoaciddiethylester (4y): Verfahren nach Beispiel 11, Reaktionszeit 21
 h, Ausbeute 0.46 g (63.3%), Schmelzpunkt 145-146°C, gleiches Gerüst wie Verbindung 4v, nur die
 unterschiedlichen NMR-Signale werden beschrieben: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.83 (s, 1H), 3.43 (m, 6H);
¹³C-NMR (CDCl₃) δ 181.2 (s), 133.7 (d), 116.6 (t), 48.3 (t). Anal. (C₂₂H₂₅NO₇·0.25 C₆H₁₄O) C, H, N.

Beispiel 33:

3-((6R)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-
 11(12H)-yl-acrylacidethylester (4z): Verfahren nach Beispiel 11, Reaktionszeit 20 h, Ausbeute 0.30
 g (46.2%), Schmelzpunkt 121-122°C, gleiches Gerüst wie Verbindung 4v, nur die
 25 unterschiedlichen NMR-Signale werden beschrieben: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.40 (dd, J₁ = 16.0 Hz, J₂ =
 2.0 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.10 (m, 2H), 1.28 8m, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 169.3 und 167.8
 (s), 161.1 (d), 97.5 (d), 59.0 (t), 14.5 und 14.3 (q).

Verfahren E: Eine Lösung von (+/-)-Norgalanthamin (0.5 g, 1.83 mmol), 0.51 g (3.66 mmol)
 Kaliumkarbonat, (2.20 mmol) Natriumjodid und Alkylhalogenid (2.20 mmol) in Aceton (20 ml)
 30 wurden 12 h rückflußgekocht und eingengt. Der Rückstand wurde in 30 ml 2N Salzsäure
 aufgelöst und mit 1 x 20 ml AcOEt extrahiert. Die wäßrige Lösung wurde mit konzentriertem
 Ammoniak auf pH > 8.5 eingestellt und mit AcOEt (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten,
 organischen Extrakte wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) eingengt
 und durch MPLC gereinigt.

35

Die Verbindungen 4ab - 4ah und 4an - 4aq enthalten das grundlegende Galanthamingerüst
 wie 4aa, unterscheiden sich aber hinsichtlich des Stickstoffsubstituenten. Da die Proton- und
 Kohlenstoffsignale des Galanthaminkerns sich voneinander nicht wesentlich unterscheiden,

werden nur die NMR-Signale des Stickstoffsubstituenten nachstehend wiedergegeben.

B ispi I 34:

- 5 Ethyl-2-((6R)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)acetat (4ac): Nach dem Verfahren E unter Verwendung von Ethylchloracetat und einer Reaktionszeit von 1 h wurden 0.48 g der Verbindung (73%) erhalten; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4.10 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 1.21 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 170.7 (s), 60.4 (t), 58.0 (t), 14.1 (q).

10 **B ispiel 35:**

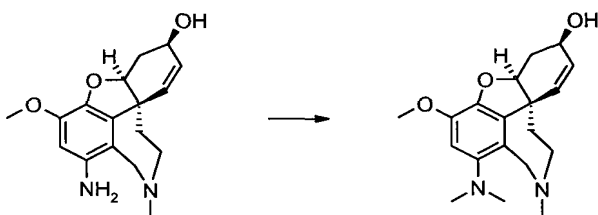
Vorschrift:

SUBSTITUTION IN POSITION 1

Direkte Einführung neuer Substituenten

3.2.1.1 [4aS-(4 α ,6 β ,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-(N,N-dimethylamino)-3-methoxy-11-

- 15 methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, 1-(N,N-Dimethylamino)-galanthamin (MH-7)



320 mg (1.06 mmol)

1-Aminogalanthamin (4)

20 0.50 ml

Ameisensäure in 2 ml Wasser

0.25 ml

Formaldehyd (37%)

Unter Magnetrührung wurden alle Reaktanden, gelöst in 10 ml Wasser, zusammen auf 70°C erwärmt. Nach 4.5 h wurde mit konz. aq. Ammoniak basisch gemacht, wobei ein weißer

- 25 Niederschlag in gelber Lösung ausfiel. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat erschöpfend extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen.

Das resultierende Substanzgemisch wurde auf einer Kieselgelsäule (CHCl_3 : MeOH = 1:1) aufgetrennt und anschließend im Hochvakuum mittels Kugelrohr destilliert.

30

Ausbeute: 0.17 g (0.52 mmol = 49% d. Th.) hellgelbes Öl

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ [330.43]

DC: $R_f = 0.49$ (CHCl_3 : MeOH = 1:1)

B.p.: 180°C / 0.01 Torr

α_D^{20} [c=0.1, CHCl₃] = -156.36 °

FID-Nummern:

¹H: MHEM0F.016, ¹³C: MHEM1F.002, DEPT: MHEM2F.002

- 5 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 6.57 (s, 1 H), 6.08 (dd, J = 10.3, 1.0 Hz, 1 H), 5.97 (dd, J = 10.3, 4.8 Hz, 1 H), 4.56 (bs, 1 H), 4.45 (d, J = 15.1 Hz, 1 H), 4.12 (bs, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.55 (d, J = 15.1 Hz, 1 H), 3.12 (td, J = 13.1, 1.7 Hz, 1 H), 2.97 (dt, J = 14.1, 3.5 Hz, 1 H), 2.72-2.53 (m, 1 H), 2.58 (s, 6 H), 2.44 (s, 3 H), 2.12-1.98 (m, 2 H), 1.62 (ddd, J = 13.6, 3.8, 2.1 Hz, 1 H); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 147.1 (s), 143.2 (s), 142.0 (s), 133.7 (s), 127.3 (d), 127.2 (d), 124.2 (s), 103.9 (d), 88.3 (d), 62.0 (d), 55.9 (q), 54.4 (t), 54.1 (t), 48.4 (s), 45.7 (q), 44.2 (q), 34.8 (t), 29.8 (t)
- 10

Beispiel 37:

- (4aS,6R,8aS)-11-(3-Aminoethyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (4af), Verfahren F, Reaktionspartnerverbindung 4ad, Reaktionszeit 1 h; Ausbeute 0.31 g (59.2 %); Schmelzpunkt 47-51 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.69 (m, 2H), 1.92 (b, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 51.9 (s), 38.0 (t).
- 15

Beispiel 40:

- 20 Ethyl-3-((6R)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)propanoat (4ai): Verfahren B, Reaktionszeit 4 h; Ausbeute 0.64 g (47.5%); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 4.15 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.81 (t, 7.0 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 6 Hz, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 172.4 (s), 60.3 (t), 57.3 (t), 32.9 (t), 14.1 (q).
- 25

Beispiel 41:

- t-Butyl-3-((6R)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)propanoat (4aj): Verfahren B, Reaktionszeit 5 h; Ausbeute 0.83 g (60.0%); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.82 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.40 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 172.0 (s), 80.5 (s), 57.7 (t), 34.2 (t), 28.0 (q). Anal. (C₂₄H₃₃NO₅) C, H, N.
- 30

Beispiel 42:

- 35 3-((6R)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-N¹¹-isopropylpropanamid (4ak): Verfahren B, Reaktionszeit 18 h; Ausbeute 0.55 g (78.7%); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.81 (m, 1H), 2.79 (t, J = 6Hz, 2H), 2.32 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 12.0 Hz, 6H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 171.4 (s), 56.9 (t), 40.7 (d), 33.2 (t), 22.7 (q).

Beispiel 43:

3-((6R)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-
5 11(12H)-yl)-N1--t-butylpropanamid (4a1): Verfahren B, Reaktionszeit 24 h; Ausbeute 0.37 g
(51.2%); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.76 (t, 6.0 Hz, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.28 (s, 9H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 171.4
(s), 51.4 (t), 50.3 (s), 33.5 (t), 28.7 (q).

Beispiel 44:

10

3-((6R)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-
11(12H)-yl)propanitril (4am): Verfahren B, Reaktionszeit 4 h; Ausbeute 0.53 g (90.6%); ¹H-NMR
(CDCl₃) δ 2.82 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 6.8 Hz, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 118.7 (s), 51.6 (t), 46.6
(t), 16.7 (t).

15

Beispiel 45:

(6R)-11-(3-Hydroxypropyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-
ef][2]benzazepin-6-ol (4an): Verfahren F, Reaktionspartnerverbindung 4ai, Reaktionszeit 7 h;
20 Ausbeute 0.21 g (47.7%); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.77 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.02 (m, 2H); ¹³C-NMR
(CDCl₃) δ 63.9 (t), 57.3 (t), 29.8 (t).

Beispiel 46:

(6R)-11-(3-Aminopropyl)-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-
ef][2]benzazepin-6-ol (4ao): Verfahren F, Reaktionspartnerverbindung 4am, Reaktionszeit 1 h;
Ausbeute 78 mg (52.8%); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.22 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 1.72 (m, 2H); ¹³C-NMR
(CDCl₃) δ 51.3 (t), 37.8 (t), 29.3 (t).

30 **Beispiel 47:**

(6R)-11-(3-piperidin-1-yl-propyl)-3-methoxy-5,6,9,10-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-
ef][2]benzazepin-6-ol (4ap): Verfahren E, Reaktionszeit 3 d; Ausbeute 0.36 g (53.2%); ¹H-NMR
(CDCl₃) δ 2.68 (m, 8H), 1.77 (m, 6H), 1.50 (m, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 57.4 (t), 44.1 (t), 49.2 (t), 24.7
35 (t), 23.4 (t), 23.3 (t).

Beispiel 48:

Stufe 1:

(4a,S,6R8aS)-3-Methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH[1]benzofuro[3a,3,2-ef[2]benzazepin-6-ol,
(-)-Norgalanthamin (8).

5 Methode 1:

Zu einer Lösung von 10.92 g (40.0 mmol) rac. Norgalanthamin (4) in 40 ml Methanol wird eine Lösung von 7.72 g (20.0 mmol) (+)-O,O-Di-p-Toluoylweinsäure in 15 ml Methanol getropft und anschließend mit 1 ml Methanol nachgewaschen. Die Lösung wird mit einem Impfkristall versetzt (ohne Impfkristall kann die Kristallbildung mehrere Wochen dauern) und zwei Tage bei 4°C stehen gelassen. Dann
10 wird mit einem Glasstab gut durchgerieben und weitere zwei bis fünf Tage bei 4°C stehen gelassen, wobei immer wieder mit einem Glasstab gut durchgerieben wird. Anschließend wird das ausgefallene Salz abgesaugt, dreimal mit eiskaltem Methanol nachgewaschen und in 100 ml Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wird mit konzentriertem wässrigen Ammoniak basisch gemacht und dreimal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen
15 Phasen werden einmal mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄, Aktivkohle), filtriert und eingedampft, wodurch 2.9 g (37,5 % d. Th) farblose Kristalle an (-) Norgalanthamin (8) erhalten werden.

Methode 2:

20

Zu einer Lösung von Glanthisamin (1) (20.0g, 70 mmol) in CH₂Cl₂ (350 ml) wurden m-CPBA (Peroxidgehalt 76%, 15.6 g 70 mmol) hinzugefügt und die klare Lösung 40 min bei Raumtemperatur gerührt. In diesem Stadium war die Umwandlung in das N-Oxid quantitativ, wie durch HPLC festgestellt wurde. Dann wurde eine Lösung von FeSO₄·7H₂O (9.7 g 35 mmol) in
25 MeOH (100 ml) zugefügt. Die Mischung wurde 20 min gerührt, mit 2N Salzsäure (200 ml) versetzt, die flüchtigen Anteile (CH₂Cl₂ und MeOH) bei vermindertem Druck abgedampft und dann mit Ether (3 x 100 ml) gewaschen. Die wässrige Lösung wurde mit konzentriertem Ammoniak auf pH > 8.5 eingestellt und mit CH₂Cl₂ (3 x 100 ml) extrahiert und mit CH₂Cl₂:MeOH = 9:1 (3 x 100 ml). Die vereinigten, organischen Extrakte wurden mit Kochsalzlösung (200 ml) gewaschen, über Na₂SO₄
30 getrocknet und eingeengt, um ein kristallines Produkt zu ergeben (18.2 g, 96%), das aus einer 92:8-Mischung aus Norgalanthamin und Galanthisamin bestand. MPLC (CHCl₃:MeOH:Et₃N = 98:1.25:0.5), 16.1 g (84.7%) Norgalanthamin (8): ¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.62 (b, 2H), 6.02 (m, 2H), 4.61 (b, 1H), 4.14 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 2.69 (d, J = 15.7, 1H), 2.10-1.63 (m, 4H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 146.2 (s), 144.1 (s), 133.1 (s), 131.7 (s), 127.8 (d), 126.8 (d),
35 120.8 (d), 111.1 (d), 88.4 (d), 61.9 (d), 55.9 (q), 53.3 (t), 48.5 (s), 46.7 (t), 39.4 (t), 29.9 (t).

Stufe 2:

(4a,S,6R,8aS)-3-Methoxy-11-Phenyl-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef[2]benzazepin-6-ol (8a). Zu einer Lösung 1.0 g der Verbindung 8 (-)-Norgalanthamin in 50 ml CH₂Cl₂ wurden 0.28 g Phenylborsäure (7.2 mmol), 0.6 ml Pyridin (7.2 mmol), 0.67 g Kupferacetat (3.6 mmol) und ein Molekularsieb (1.0 g) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei

5 Raumtemperatur 3 Tage lang gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit 3 x 10 ml CH₂Cl₂ gewaschen. Das Filtrat wurde 3 x mit 50 ml verdünnter Ammoniaklösung extrahiert. Die vereinigten, wäßrigen Phasen wurden mit 3 x 50 ml CH₂Cl₂ extrahiert, die organischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. MPLC ergab 0.33 g (26.4%) der Verbindung 8a. Schmelzpunkt 178-180°C;

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.18 (m, 2H), 6.82 (m, 3H), 6.67 (dd, J₁ = 33.8 Hz, J₂ = 7.6 Hz, 2H), 6.05 (b, 2H), 4.66 (b, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.19 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.07 (m, 3H), 1.62 (m, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 158.2 (s), 145.9 (s), 144.5 (s), 133.0 (s), 129.4 (s), 128.9 (d), 128.1 (d), 126.9 (d), 126.1 (d), 121.1 (d), 116.0 (d), 111.4 (d), 88.6 (d), 61.9 (d), 57.0 (t), 55.9 (q), 50.6 (t), 48.2 (s), 32.8 (t), 29.9 (t). Anal. (C₂₂H₂₃NO₃·0.75 H₂O) C, H, N.

15 B ispiel 49:

(4a,S,6R,8aS)-3-Methoxy-11-thiophenyl-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef[2]benzazepin-6-ol (8b). Die Verbindung wurde wie in Verbindung 8a hergestellt, die

20 Reaktionszeit betrug 3 Tage, Ausbeute 0,14 g (28.0%). Nur die von 8a unterschiedlichen NMR-Signale sind beschrieben: ¹H-NMR (CDCl₃) 7.23 (m, 1H), 6.92 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.7 Hz, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 145.7 (s), 127.6 (d), 126.2 (d), 125.0 (d). Anal. (C₂₀H₂₁NO₃S) C, H, N.

Beispiel 50:

25 (4a,S,6R,8aS)-11-Benzoyl-piperidin-4-yl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef[2]benzazepin-6-ol (8c). 1-Benzoyl-piperidin-4-on (0.34 g, 1.7 mmol), 0.47 g Titanisopropylat (1.7 mmol) und 3.6 g (1.3 mmol) der Verbindung 8 wurden 30 min bei 110°C geschmolzen. Nach dem Abkühlen bei Raumtemperatur wurde eine Lösung von

30 Natriumcyanoborhydrid (65 mg, 0.9 mmol) in trockenem EtOH (10 ml) zugegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 24 Stunden gerührt. Nach Zugabe von 2 ml Wasser wurde der Niederschlag abfiltriert, das Filtrat eingeeengt und der Rückstand mit 20 ml EtOAc verdünnt und erneut filtriert. Die klare Lösung wurde eingeeengt. MPLC ergab 0.24 g (38.8%) der Verbindung 8c. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.52-7.31 (m, 5H), 6.65 (b, 2H), 6.08 (m, 2H), 4.64 (b, 1H), 4.22-

35 3.90 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.37 (m, 2H), 3.01-2.62 (m, 5H), 2.10-1.82 (m, 5H), 1.67-1.42 (m, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃) 170.1 (s), 145.8 (s), 144.0 (s), 136.0 (s), 133.1 (s), 129.4 (d), 128.8 (d), 128.4 (d), 128.3 (d), 127.6 (d), 126.7 (d), 121.6 (d), 111.2 (d), 88.6 (d), 61.9 (d), 55.8 (q), 55.6 (t), 48.3 (t), 30.8 (t), 29.8 (t).

Beispiel 51:

(4a,S,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carboxylic acid phenylester (8e): Zu einer Lösung von 0.50 g der Verbindung 8 (1.74 mmol) in 50 ml CHCl_3 wurden 2.5 g Natriumhydrogencarbonat (29.8 mmol) und 1.84 ml Phenylchlorformiat (14.6 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde kräftig gerührt und 2 Stunden rückflußgekocht und dann mit Wasser (30 ml) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit 2 x 30 ml CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen mit 1N Salzsäure (30 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt, um das rohe Produkt zu ergeben. MPLC (CH_2Cl_2 :MeOH = 99:1) ergab 0.58 g (84.2%) der Verbindung 8e: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.51-7.04 (m, 5H), 6.82 (dd, $J_1 = 24.0$ Hz, $J_2 = 6.0$ Hz, 2H), 6.04 (b, 2H), 4.91 (b, 1H), 4.69 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.20 (b, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.42 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.43-1.90 (m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 151.3 (s), 146.6 (s), 145.7 (s), 130.5 (s), 130.1 (s), 129.4 (d), 129.3 (d), 125.9 (d), 125.3 (d), 125.0 (d), 121.6 (d), 111.9 (d), 88.3 (d), 62.8 (d), 57.7 (t), 55.9 (q), 53.4 (t), 49.3 (s), 43.3 (t), 32.7 (t).

Beispiel 52:

(4a,S,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carbothion acid-O-phenylester (8f): Zu einer Lösung von 0.50 g der Verbindung 8 (1.74 mmol) in 25 ml CHCl_3 wurden 0.24 ml Chlorothionformiat (1.74 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch unter Stickstoff 1 Stunde lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgetrennt, um ein farbloses Öl zu ergeben, das flashchromatographiert wurde, um 0.50 g (71.2%) der Verbindung 8a zu ergeben: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.48-7.12 (m, 3H), 7.02 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.83 (m, 2H), 6.04 (b, 2H), 5.08 (m, 1H), 4.71 (d, $J = 26.0$ Hz, 2H), 4.28 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 2.51-2.09 (m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 187.5 und 187.4 (s), 153.8 und 153.7 (s), 146.7 und 146.6 (s), 145.8 und 145.7 (s), 131.3 und 130.6 (s), 130.2 und 129.5 (s), 129.2 und 129.1 (d), 126.0 und 125.9 (d), 125.0 und 124.9 (d), 122.7 und 122.6 (d), 121.6 und 120.4 (d), 115.3 (d), 112.0 (d), 84.4 und 84.2 (d), 63.1 und 62.9 (d), 55.9 (q), 51.5 (t), 49.5 und 49.3 (s), 47.8 (t), 36.9 (t), 33.1 (t).

Beispiel 53:

(4a,S,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carboxylic acid-9-H-fluor-9-ylmethylester (8g): Zu einer Lösung von 0.5 g der Verbindung 8 (1.8 mmol) und 2.5 ml Triethylamin (1.8 mmol) in 20 ml CH_2Cl_2 wurden 0.5 g 9-fluorenylmethoxycarbonylchlorid (20 mmol) zugegeben und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt, der Rückstand mit 80 ml 2 N Salzsäure

verdünnt und mit 5 x 50 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, um 0.88 g (99.2%) der Verbindung 8g zu ergeben. Schmelzpunkt 76-79°C; $\alpha_D = -33.0^\circ$; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.72 (dd, J = 13.5; 5.0 Hz, 1H), 1.80-2.10 (m, 2H), 2.69 (dd, J = 13.5; 5.0 Hz, 1H), 3.20-3.45 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.95-4.35 (m, 3H), 4.40-4.52 (m, 2H), 5.78-6.05 (m, 2H), 6.22-6.82 (m, 2H), 7.19-7.82 (m, 8H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 155.1 (s), 144.4 (s), 144.0 (s), 141.4 (s), 134.0 (s), 129.1 (s), 128.1 (s), 128.0 (d), 127.6 (d), 126.4 (d), 124.9 (d), 124.7 (d), 121.0 (d), 119.9 (d), 111.1 (d), 88.3 (d), 66.9 (t), 61.9 (d), 56.0 (q), 51.5 (t), 48.3 (s), 47.3 (d), 45.9 (t), 36.4 (t), 29.7 (t).

10 Beispiel 54:

1-((4a,S,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)pent-4-en-1-on (8h): Zu einer Lösung von 1.0 g der Verbindung 8 (3.7 mmol) und 0.51 ml (3.7 mmol) Triethylamin in 40 ml CH₂Cl₂/MeOH = 5:2 wurden bei 0°C 0.97 ml (5.1 mmol) Pent-4-enoikanhydrid zugegeben und 20 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 20 ml CH₂Cl₂ verdünnt, mit 2 x 20 ml gesättigter, Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Die vereinigten, wäßrigen Phasen wurden mit 2 x 40 ml CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, um 1.24 g (95.3%) der Verbindung 8h zu ergeben: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.66 (b, 2H), 5.98 (m, 2H), 5.78 (m, 1H), 4.98 (m, 2H), 4.66 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.41 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.11 (b, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.17 (t, J = 17.7 Hz, 1H), 2.76-2.15 (m, 5H), 1.92 (m, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 171.7 (s), 146.8 (s), 144.6 (s), 137.3 (d), 132.4 (s), 128.1 (s), 128.0 (d), 126.3 (d), 120.3 (d), 114.9 (d), 111.0 (d), 88.2 (d), 61.7 (d), 55.8 (q), 52.7 (t), 48.2 (s), 44.6 (t), 35.7 (t), 33.2 (t), 29.7 (t), 28.8 (t).

25

B ispiel 55:

1-((4a,S,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carboxamid (8i): Zu einer Suspension von 0.5 g der Verbindung 8 (1.8 mmol) in 25 ml Wasser wurde der pH-Wert mit 2N Salzsäure auf pH = 3 eingestellt und 0.23 g (3.6 mmol) Natriumzyanid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 25 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und dann der pH-Wert mit konzentriertem Ammoniak auf über 8.5 eingestellt und schließlich mit 3 x 20 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten, wäßrigen Phasen wurden mit Kochsalzlösung extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. MPLC (CHCl₃:MeOH(NH₃) = 95 : 5) ergab 0.38 g (66%) der Verbindung 8i: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.67 (dd, J = 12.8; 8.1 Hz, 2H), 6.00 (dd, J = 15.1; 10.4 Hz, 2H), 4.68 (b, 1H), 4.51 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.35 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 2.67 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.41 (b, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.72 (d, J = 13.8 Hz, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 158.1 (s), 146.8 (s), 144.5 (s), 132.3 (s),

35

128.6 (s), 128.0 (d), 126.2 (d), 120.3 (d), 111.1 (d), 88.1 (d), 61.6 (d), 55.8 (q), 51.9 (t), 48.3 (s), 45.6 (t), 36.3 (t), 29.7 (t).

B ispiel 56:

5

(4a,S,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-N¹¹-methyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carbothioamid (8j): Verfahren nach Beispiel ..., Reaktionszeit 4 Stunden, Ausbeute 1.02 g (88%); Schmelzpunkt 229-230°C; ¹H-NMR und ¹³C-NMR waren identisch mit Verbindung 4f. Anal. C₁₈H₂₂N₂O₃S.0.2 CH₃C₆H₅) C, H, N.

10

Beispiel 57:

(4a,S,6R,8aS)-6-Hydroxy-N¹¹-isopropyl-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carboxamid (8k): Verfahren A, Reaktionszeit 3 Stunden, Ausbeute 1.86 g (71%); ¹H-NMR und ¹³C-NMR waren identisch mit Verbindung 4i.

15

B ispiel 58:

(4a,S,6R,8aS)-N¹¹-t-Butyl-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carboxamid (8l): Verfahren A, Reaktionszeit 3 Stunden, Ausbeute 1.63 g (60%); Schmelzpunkt 106-108°C; ¹H-NMR und ¹³C-NMR waren identisch mit Verbindung 4m.

20

Beispiel 59:

(4a,S,6R,8aS)-6-Hydroxy--3-methoxy-N¹¹-2-trifluoromethyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carboxamid (8m): Verfahren A, Reaktionszeit 5 Stunden, Ausbeute 0.60 g (59%); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.02 (m, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 153.6 (s), 137.6 (s), 127.6 (d); 126.1 (d), 123.0 und 117.8 (s), 122.3 (d), 119.8 (s), 111.3 (d).

25

30

Beispiel 60:

Methyl-(4a,S,6R,8aS)-N¹¹-Cyano-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carboximidothioat (8n). Die Verbindung wurde wie für die Verbindung 3bi beschrieben, hergestellt. Reaktionszeit 3 Tage, Ausbeute 0.90 g (33,2%); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.72 (m, 2H), 5.98 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 4.62 (m, 2H), 4.14 (b, 1H), 3.92 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 1.99 (m, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 146.2 (s), 144.9 (s), 131.7 (s), 128.7 (d), 125.8 (s), 125.5 (d), 121.8 (d), 111.2 (d), 88.1 (d), 61.6 (d),

35

55.8 (q), 51.2 (t), 49.7 (t), 47.9 (s), 29.6 (t), 16.1 (q).

Beispiel 61:

- 5 (4a,S,6R,8aS)-11-(Cyclopropylmethyl)-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (8o): Verfahren nach Beispiel E, Reaktionszeit 36 Stunden, Ausbeute 0.12 g (29.0%); selbes Gerüst wie 4aa, nur die unterschiedlichen NMR-Signale werden beschrieben.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.48 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.91 (m, 1H), 0.53 (d, J = 12 Hz, 2H), 0.11 (d, J = 6 Hz, 2H);

- 10 ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 57.2 (t), 9.8 (d), 4.7 (t), 4.1 (t).

Beispiel 63:

- 15 3-((4a,S,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)ethannitril (8r): Verfahren wie in Beispiel E, Reaktionszeit 2 Stunden, Ausbeute 1.67 g (61,1%); Schmelzpunkt 169-171°C; ¹H-NMR und ¹³C-NMR waren identisch mit Verbindung 4ad. Anal. (C₁₈H₂₀N₂O₃·0.67 H₂O) C, H, N.

Beispiel 64:

20

1-(2-Phenyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)-2-((4a,S,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-1-ethanon (8s): Verfahren wie in Beispiel E, Reaktionszeit 3 Tage, Ausbeute 0.68 g (37.8%); Schmelzpunkt 85-89°C; α_D = -169.3°, gleiches Gerüst wie 4aa, nur unterschiedliche NMR-Signale werden beschrieben: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.21 (m, 2H); 6.68 (m, 3H) 5.0 (s, 1H), 4.47 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.63 (m, 3H), 3.24 (m, 1H), 2.04 (m, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 168.0 und 167.6 (s), 146.4 (d), 144.1 (s), 127.7 (d), 127.5 (d), 112.5 (d), 112.4 (d), 67.0 (t), 57.0 und 56.8 (d), 56.8 und 56.6 (t), 51.8 und 51.6 (t), 36.6 (t); 33.7 und 33.6 (t). Anal. (C₂₉H₃₃N₃O₄·0.33 H₂O) C, H, N.

25

30 **Beispiel 65:**

(4a,S,6R,8aS)-11-(3-Aminoethyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (8t): Verfahren nach Beispiel F, Reaktionspartnerverbindung 8r; Reaktionszeit 18 Stunden, Ausbeute 1.01 g (66.1%); Schmelzpunkt 72-75°C; α_D = -71.58°, ¹H-NMR und ¹³C-NMR waren identisch mit Verbindung 4af. Anal. (C₁₈H₂₄N₂O₃·0.65 EtOH·0.05 CH₂Cl₂) C, H, N.

35

Beispiel 66:

(4a,S,6R,8aS)-11-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (8u): Verfahren nach Beispiel E, Reaktionszeit 2 Tage, Ausbeute 1.77 g (63.6%); Schmelzpunkt 101-104°C; $\alpha_{D_{20}} = -110.9^\circ$, $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ waren identisch mit Verbindung 4ag. Anal. ($\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.15 \text{ CH}_2\text{Cl}_2$) C, H, N.

5

Beispiel 67:

(4a,S,6R,8aS)-11-(2-Phenyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl-ethyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (8v): Verfahren nach Beispiel F,

10 Reaktionspartnerverbindung 8s, Reaktionszeit 30 min, Ausbeute 0.26 g (50.8%); Schmelzpunkt 72-75°C; $\alpha_{D_{20}} = -131.6^\circ$, $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ waren identisch mit Verbindung 4ah. Anal. ($\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.35 \text{ CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 0.5 \text{ Et}_3\text{N}$) C, H, N.

Beispiel 68:

15

3-((4a,S,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)propanacid (8w): Eine Lösung von 8w (0.5 g, 1.25 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (20 ml) in Trifluoressigsäure (5 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 2 Stunden gerührt und ergab ein Konzentrat von 0.37 g (64.5%) von 8w: gleiches Gerüst wie 4aa, nur unterschiedliche NMR-Signale werden beschrieben: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.95 (b, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.25 (m, 2H).

20

Beispiel 69:

25

t-Butyl-3-((4a,S,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-propanoat (8x): Verfahren B, Reaktionszeit 6 Stunden, Ausbeute 0.74 g (53.2%); $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ waren identisch mit Verbindung 4aj.

Beispiel 70:

30

(4a,S,6R,8aS)-11-(3-Hydroxypropyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (8z): Verfahren E, Reaktionszeit 4 Tage, Ausbeute 0.32 g (56.7%); $\alpha_D = 90.0^\circ$; $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ waren identisch mit Verbindung 4an.

35

Beispiel 71:

(4a,S,6R,8aS)-11-((3-Dimethylamino)propyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (8aa): Verfahren E, Reaktionszeit 24 Stunden,

Ausbeute 0.45 g (51.6%); selbes Gerüst wie 4aa, nur die unterschiedlichen NMR-Signale werden beschrieben.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.50 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.82 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 55.6 (t), 53.4 (t), 45.0 (q); 25.3 (t).

5

Beispiel 72:

(4a,S,6R,8aS)-3-Methoxy-11-(3-piperidin-1-yl-propyl)-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (8ab): Verfahren E, Reaktionszeit 3 Tage, Ausbeute 1.77 g (54.7%); Schmelzpunkt 84-92°C; $\alpha_{\text{D}_{20}} = -50.64$; $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ waren identisch mit Verbindung 4an. Anal. ($\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 3\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$) C, H, N.

10

Beispiel 73:

(4a,S,6R,8aS)-11-(3-2-(4-Fluor)phenyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl-propyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (8ac): Verfahren E, Reaktionszeit 4 Tage, Ausbeute 1.77 g (59.3%); Schmelzpunkt 84-92°C; $\alpha_{\text{D}_{20}} = -50.64$; $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ waren identisch mit Verbindung 4aa. Anal. ($\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot 2\text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{Et}_3\text{N}$) C, H, N.

15

20 **Beispiel 74:**

(4a,R,6S,8aR)-3-Methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, (+) Norgalanthamin (9) wurde angefertigt und beschrieben für 8: Ausbeute 5.35 g (74.2%); $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ waren identisch mit Verbindung 8.

25

Beispiel 75:

(4a,R,6S,8aR)-6-Hydroxy-N¹¹-isopropyl-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carboxamid (9a): Verfahren A, Reaktionszeit 3 Stunden; Ausbeute 1.03 g (79%); $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ waren identisch mit Verbindung 4l.

30

Beispiel 76:

(4a,R,6S,8aR)-N¹¹-t-Butyl-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carboxamid (9b): Verfahren A, Reaktionszeit 3 Stunden; Ausbeute 0.85 g (63%); $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ waren identisch mit Verbindung 4m.

35

Beispiel 77:

(4a,R,6S,8aR)-3-Methoxy-11-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (9c): Verfahren E, Reaktionszeit 2 Tage; Ausbeute 0.12 g (53.2%); ¹H-NMR und ¹³C-NMR waren identisch mit Verbindung 4ag.

5

B ispiel 78:

(4a,R,6S,8aR)-11-((3-Dimethylamino)propyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (9d): Verfahren E, Reaktionszeit 22 Stunden; Ausbeute 0.19 g (44.6%); ¹H-NMR und ¹³C-NMR waren identisch mit Verbindung 8aa.

10

V rbindung 79:

(4a,R,6S,8aR)-11-(3-piperidin-1-yl-propyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (9e): Verfahren E, Reaktionszeit 20 Stunden; Ausbeute 0.33 g (75.0%); ¹H-NMR und ¹³C-NMR waren identisch mit Verbindung 4ap.

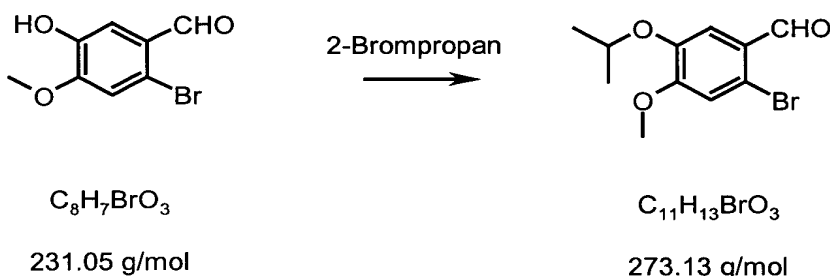
15

B ispiel 80:

20

Schritt 1:

2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)benzaldehyd



25 2-Brom-5-hydroxy-4-methoxybenzaldehyd (100,0 g, 433 mmol), 2-Brompropan (160,0 g, 1,30 mol) und Kaliumcarbonat (300 g, 2,16 mol, wasserfrei, frisch gemahlen) werden in Acetonitril (1200 ml) 48 Stunden bei 60°C gerührt.

30 Das Reaktionsgemisch wird filtriert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand zwischen Wasser (800 ml) und Ether (800 ml) verteilt. Die wäßrige Phase wird mit Ether (2 x 300 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2 x 500 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 500 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und der nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rückstand aus Methanol (500

ml) umkristallisiert. Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form blaßrosafarbener Kristalle (98,1 g, 83%).

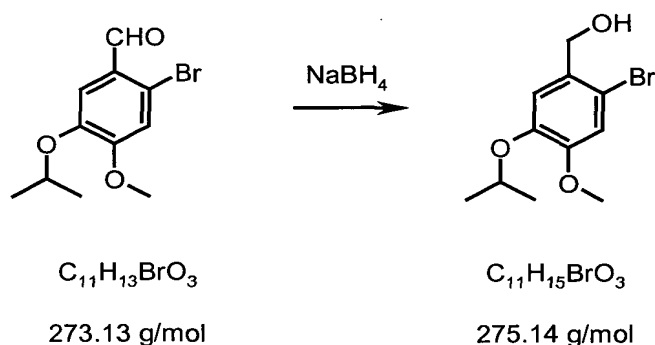
Schmp.: 75-76°C

DC: Petrolether : Essigsäureethylester = 3:1, R_f = 0,75

- 5 ¹H NMR (CDCl₃): δ 10.13 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 4.61 (Septett, J = 6.4 Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 1.38 (d, J = 6.4, Hz 6 H);
- ¹³C NMR (CDCl₃): δ 190.8 (d), 155.6 (s), 147.1 (s), 126.4 (s), 120.0 (s), 115.8 (d), 113.7 (d), 71.5 (d), 56.4 (q), 21.8 (q)

10 Schritt 2:

2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)benzolmethanol



- 15 Zu einer Suspension von Natriumborhydrid (1.67 g, 44.1 mmol) in wasserfreiem Ethanol (60 ml) wird bei 15°C 2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)benzaldehyd (6.0 g, 22.0 mmol) innerhalb von 15 Minuten in Substanz zugegeben und die Mischung eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt.
- 20 Der nach Abdestillieren des Lösungsmittels verbliebene Rückstand wird zwischen gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (60 ml) und Ether (100 ml) verteilt. Die wäßrige Phase wird mit Ether (3 x 40 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (1 x 100 ml), Wasser (1 x 100 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 100 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle) und filtriert.
- 25 Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (5.575 g, 95%).
- Schmp.: 67-69°C
- DC: Petrolether : Essigsäureethylester = 4:1, R_f = 0,25
- ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.00 (s, 2 H), 4.64 (s, 2 H), 4.50 (Septett, J = 6.4 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 2.05 (s, 1 H), 1.34 (d, J = 6.4, Hz 6 H);
- 30 ¹³C NMR (CDCl₃): δ 150.1 (s), 146.5 (s), 131.8 (s), 116.1 (s), 115.9 (d), 112.6 (s), 71.7 (t), 64.3 (d),

56.0 (q), 21.8 (q)

MT-44 JOS 1693

$C_{11}H_{15}BrO_3$

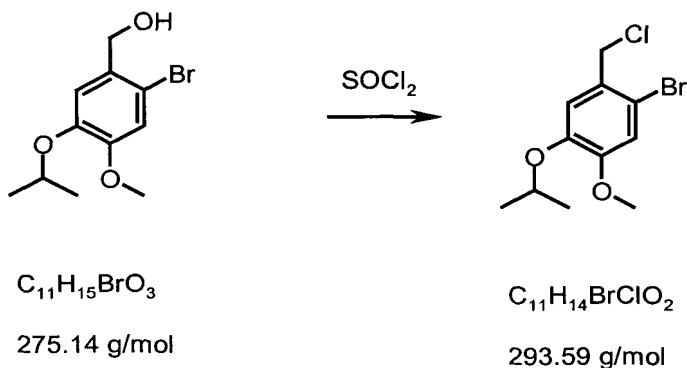
5 Berechnet: C, 48.02; H, 5.50

Gefunden: C, 48.11; H, 5.29

Schritt 3:

1-Brom-2-(chloromethyl)-5-methoxy-4-(1-methylethoxy)-benzol

10



15 Zu 2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)benzylmethanol (5.63 g, 20.5 mmol) in absolutem CH_2Cl_2 (60 ml) wird Thionylchlorid (20 ml) in absolutem CH_2Cl_2 (10 ml) innerhalb von 10 Minuten zugetropft und 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

Der nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltene Rückstand wird zwischen Ether (100 ml) und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (100 ml) verteilt, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2 x 100 ml), Wasser (1 x 100 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 100 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (5.72 g, 95%).

Schmp.: 68-70°C

DC: Petrolether : Essigsäureethylester = 3:1, R_f = 0,9

25 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.05 (s, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 4.66 (s, 2 H), 4.51 (Septett, J = 6.4 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 1.37 (d, J = 6.4, Hz 6 H);

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 151.2 (s), 146.8 (s), 128.5 (s), 117.7 (s), 116.1 (d), 114.8 (s), 71.9 (t), 56.2 (d), 64.4 (q), 21.9 (q)

30 MT-45 JOS 1760

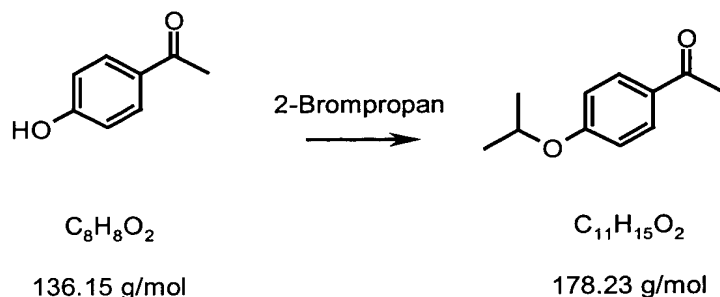
$C_{14}H_{20}O_3$

Berechnet: C, 71.16; H, 8.53

Gefunden: C, 70.90; H, 8.28

Schritt 4:

5 **1-[4-(1-Methylethoxy)phenyl]ethanon**



- 10 1-(4-Hydroxyphenyl)ethanon (12.7 g, 93.2 mmol), 2-Bromopropan (57.3 g, 466 mmol) und Kaliumcarbonat (62.2 g, 466 mmol, wasserfrei, frisch gemahlen) werden in absolutem Acetonitril (150 ml) 24 Stunden bei 60°C gerührt.

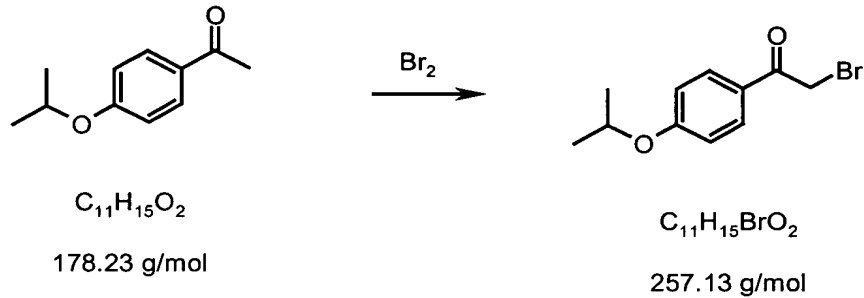
- 15 Das Reaktionsgemisch wird filtriert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand zwischen Wasser (200 ml) und Ether (200 ml) verteilt. Die wässrige Phase wird mit Ether (2 x 80 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (2 x 100 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 100 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle) und filtriert. Auf diese Weise erhält man nach Abdestillieren des Lösungsmittels das Produkt in Form farbloser Kristalle (16.8 g, 99%).

Schmp.: 36-80°C

- 20 DC: Petrolether : Essigsäureethylester = 4:1, $R_f = 0,5$
 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.82 (d, $J = 9.5$ Hz, 2 H), 6.88 (d, $J = 9.5$ Hz, 2 H), 4.63 (Septett, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 2.52 (s, 3 H), 1.33 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H);
 ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 196.7 (s), 161.9 (s), 130.5 (d), 129.8 (s), 115.0 (d), 70.0 (d), 26.2 (q), 21.8 (q)

25 **Schritt 5:**

2-Brom-1-[4-(1-methylethoxy)phenyl]ethanon



Zu einer Lösung von 1-[4-(1-Methylethoxy)phenyl]ethanon (10.0 g, 56.0 mmol) in absolutem Dioxan (100 ml) wird Brom (11.7 g, 73.5 mmol) in absolutem Dioxan (70 ml)/absolutem Ether (100 ml) innerhalb einer Stunde zugetropft und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Natriumsulfit (5.0 g) in Wasser (100 ml) versetzt, die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase mit Ether (3 x 100 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2 x 100 ml), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2 x 150 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 200 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und der nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rückstand unter einem Gemisch aus Petrolether (25 ml) und Cyclohexan (25 ml) bei -20°C kristallisiert. Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser, sich rasch dunkel verfärbender Kristalle (8.80 g, 59%).

Schmp.: 36-37°C

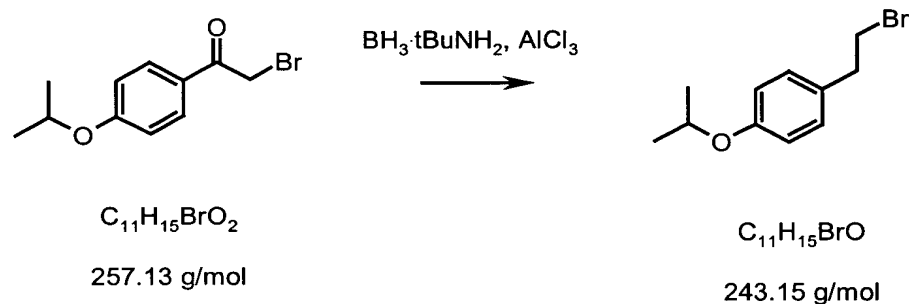
DC: Petrolether : Essigsäureethylester = 4:1, $R_f = 0,7$

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.93 (d, $J = 9.5$ Hz, 2 H), 6.92 (d, $J = 9.5$ Hz, 2 H), 4.63 (Septett, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 1.35 (d, $J = 6.4$ Hz, 6 H);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 189.8 (s), 162.7 (s), 131.4 (d), 126.4 (s), 115.3 (d), 70.3 (d), 30.7 (t), 21.9 (q)

Schritt 6:

1-(2-Bromomethyl)-4-(1-methylethoxy)benzol



Zu einer Suspension von wasserfreiem Aluminiumchlorid (5.70 g, 43.0 mmol) in absolutem CH_2Cl_2 (100 ml) wird bei 5°C tert.-Butylamin-Borankomplex (7.45 g, 85.0 mmol, Pellets oder Pulver) zugegeben. Nach 15 Minuten wird 2-Brom-1-[4-(1-methylethoxy)phenyl]-ethanon (7.30 g, 28.4

mmol) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (50 ml) innerhalb von 30 Minuten zugetropft.

Das Gemisch wird drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit 0.1 N Salzsäure (100 ml) versetzt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 0.1 N Salzsäure (2 x 50 ml), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2 x 50 ml) und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen (1 x 100 ml), getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle) und der nach Eindampfen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand durch Kugelrohrdestillation (0.05 mbar/80°C) gereinigt, wobei das Produkt als farbloses Öl (5.81 g, 83%) erhalten wird.

DC: Petrolether, $R_f = 0,35$

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.18 (d, $J = 9.5$ Hz, 2 H), 6.87 (d, $J = 9.5$ Hz, 2 H), 4.53 (Septett, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 3.53 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 3.08 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 1.33 (d, $J = 6.4$ Hz, 6 H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 156.7 (s), 130.7 (s), 129.5 (d), 115.8 (d), 69.8 (d), 38.5 (t), 33.2 (t), 21.9 (q)

MT-35 JOS 1760

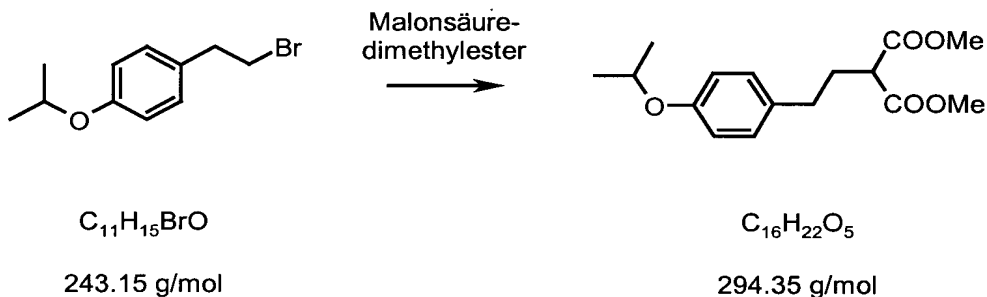
$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrO}$

Berechnet: C, 54.34; H, 6.22

Gefunden: C, 54.34; H, 6.09

Schritt 7:

2-[2-[4-(1-Methylethoxy)phenyl]ethyl]propandisäuredimethylester



1-(2-Bromomethyl)-4-(1-methylethoxy)benzol (19.0 g, 78.1 mmol), Malonsäuredimethylester (40.0 g, 300 mmol) und Kaliumcarbonat (42.0 g, 300 mmol, wasserfrei, frisch vermahlen) in absolutem DMF (400 ml) werden 10 Stunden bei 70°C gerührt.

Das Lösungsmittel wird im Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand zwischen Wasser (250 ml) und Ether (250 ml) verteilt. Die wässrige Phase wird mit Ether (1 x 100 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (3 x 200 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 150 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle) und überschüssiger Malonsäuredimethylester aus dem der nach Entfernen des Lösungsmittels am

Rotationsverdampfer erhaltenen Rückstand abdestilliert (160°C/15 mbar).

Das Rohprodukt wird mittels Kugelrohrdestillation (140°C/0,001 mbar) gereinigt, wodurch das Produkt als farbloses Öl erhalten wird (18.9 g, 82%).

5 DC: Petrolether : Essigsäureethylester = 9:1, R_f = 0,4

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.08 (d, J = 10 Hz, 2 H), 6.81 (d, J = 10 Hz, 2 H), 4.50 (Septett, J = 6.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.32 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.58 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.19 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.65 - 2.47 (m, 2H), 2.26 - 2.06 (m, 2H), 1.31 (d, J = 6 Hz, 6H);

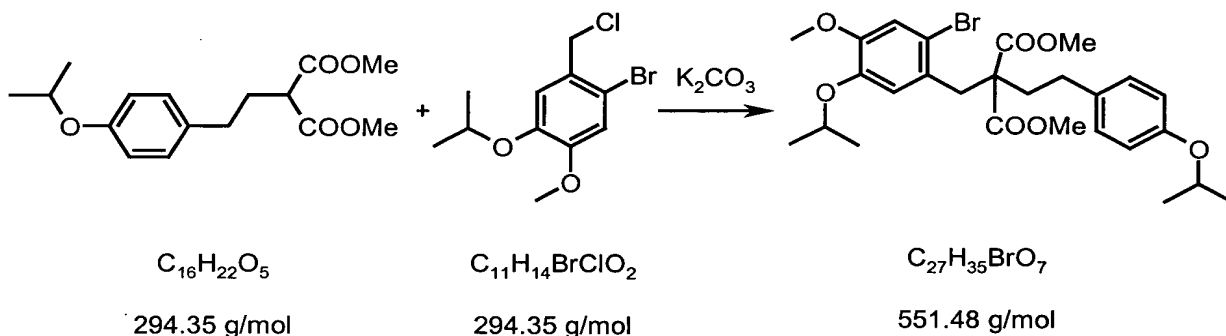
¹³C NMR (CDCl₃): δ 169.8 (s), 156.3 (s), 132.3 (s), 129.4 (d), 115.9 (d), 69.9 (d), 52.5 (q), 50.8 (d),

10 32.4 (t), 30.6 (t), 22.1 (q)

Schritt 8:

2-[2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)phenyl]methyl-2-[2-[4-(1-methylethoxy)phenyl]ethyl]propan- disäuremethylester

15



2-[2[4-(1-Methylethoxy)phenyl]ethyl]propanedisäuredimethylester (18.9 g, 64.2 mmol), 1-Brom-2-(chloromethyl)-4-(1-methylethoxy)-5-methoxybenzol (18.9 g, 64.2 mmol) und Kaliumcarbonat (45.0 g, 32 l mmol, wasserfrei, frisch vermahlen) in absolutem DMF (300 ml) werden 12 Stunden bei 60°C gerührt.

20

Der nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird zwischen Wasser (250 ml) und Ether (250 ml) verteilt. Die wässrige Phase wird mit Ether (1 x 100 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 x 200 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (150 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

25

Nach Trocknen am Hochvakuum erhält man das Produkt als farbloses Öl (33.7 g, 95%).

30

DC: Petrolether : Essigsäureethylester = 9:1, R_f = 0,5

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.04 (s, 1 H), 7.01 (d, J = 10 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 10 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H); 4.47

(Septett, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.36 (Septett, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 3.48 (s, 2H), 2.65 - 2.47 (m, 2H), 2.26 - 2.06 (m, 2H), 1.31 (d, $J = 6.5$ Hz, 12 H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 171.4 (s), 156.1 (s), 149.8 (s), 146.2 (s), 133.0 (s), 129.3 (s), 129.1 (d), 118.2 (s), 116.2 (d), 116.0 (d), 115.8 (d), 69.7 (d), 58.7 (s), 55.9 (q), 52.3 (q), 37.4 (t), 34.5 (t), 29.9 (t), 21.95 (q), 21.9 (q)

MT-54 JOS 1698

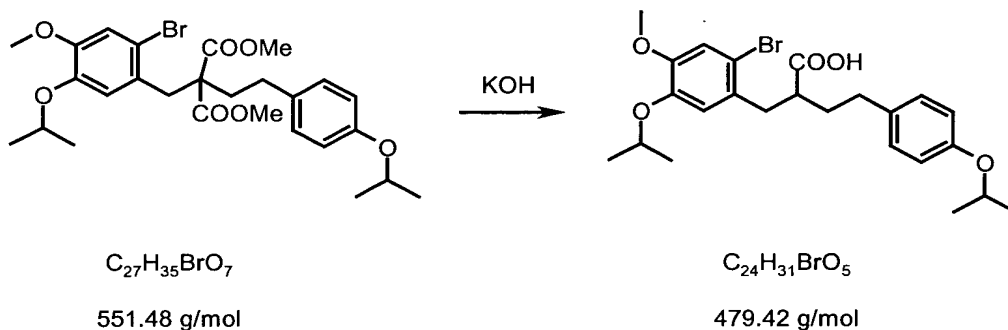
$\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{BrO}_7$

Berechnet: C, 58.81; H, 6.40

Gefunden: C, 59.00; H, 6.26

Schritt 9:

Alpha-[[2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)phenyl]methyl]-4-(1-methylethoxy)benzolbutansäure



2-[2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)phenyl]methyl-2-[2-[4-(1-methylethoxy)-phenyl]ethyl]propandisäuredimethylester (33.7 g, 61.1 mmol) und Kaliumhydroxid (17.5 g, 312 mmol) werden in Ethanol (150 ml)/Wasser (30 ml) 12 Stunden bei Siedetemperatur gerührt.

Das Reaktionsgemisch wird mit konzentrierter Salzsäure bis auf einen pH von 1 angesäuert und eine Stunde unter Rückfluß gehalten.

Der nach Entfernen des Lösungsmittels verbliebene Rückstand wird zwischen Wasser (250 ml) und Ether (250 ml) verteilt. Die wäßrige Phase wird mit Ether (2 x 100 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser neutralgewaschen, mit gesättigter Kochsalzlösung (150 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle) und filtriert. Der nach Entfernen des Lösungsmittels verbliebene Rückstand wird im Kugelrohr 30 Minuten bei 140°C decarboxyliert und anschließend bei 150°C/0,005 mbar destilliert. Auf diese Weise wird das Produkt in Form farbloser Kristalle (27.5 g, 94%) erhalten.

Schmp.: 114-116°C

DC: Chloroform : Methanol = 9:1, R_f = 0.65

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.09, (s, 1H), 7.01 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.78 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.69 - 4.37 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.00 - 2.33 (m, 5H), 1.99 - 1.58 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 12H);

5 ¹³C NMR (DMSO-d₆): 176.0 (s), 155.6 (s), 149.3 (s), 145.8 (s), 133.1 (s), 130.3 (s), 129.1 (d), 118.1 (d), 116.0 (d), 115.5 (s), 114.1 (d), 70.6 (d), 69.0 (d), 55.8 (q), 44.9 (d), 33.5 (t), 31.9 (t), 21.85 (q), 21.8 (q)

MT-100 JOS 1592

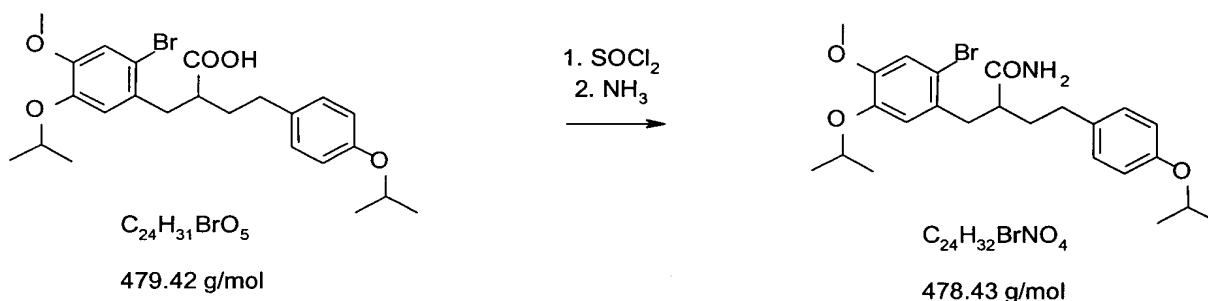
10 C₂₄H₃₁BrO₅

Berechnet: C, 60.13; H, 6.52

Gefunden: C, 60.38; H, 6.55

Schritt 10:

15 **Alpha[[2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)phenyl]methyl]-4-(1-methylethoxy)benzolbutansäureamid**



20 Zu Alpha[[2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)phenyl]methyl]-4-(1-methylethoxy)-benzolbutansäure (10.0 g, 20.8 mmol) in CH₂Cl₂ (100 ml) wird Thionylchlorid (50 ml) bei 0°C innerhalb von 15 Minuten zugetropft und das Gemisch zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt.

25 Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in absolutem Formamid (15 ml) aufgenommen und bei 0°C mit Ammoniak in Formamid (100 ml einer bei dieser Temperatur gesättigten Lösung) versetzt. Das Gemisch wird eine Stunde bei 0°C gerührt und auf Wasser (1500 ml) gegossen.

30 Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und mit Wasser (4 x 400 ml) digeriert. Auf diese Art wird das Produkt in Form farbloser Kristalle (9.21 g, 92%) erhalten.

Schmp.: 154-156°C

DC: CH₂Cl₂ : Methanol = 9 : 1, R_f = 0.7

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.32 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.78 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.68 - 4.32 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.00 - 2.62 (m, 2H), 2.00 - 1.58 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 12H);

5 ¹³C NMR (DMSO-d₆): 175.8 (s), 155.5 (s), 149.1 (s), 145.8 (s), 133.5 (s), 130.9 (s), 129.9 (d), 118.1 (d), 115.8 (d), 115.5 (s), 114.1 (d), 70.9 (d), 69.0 (d), 55.8 (q), 45.9 (d), 34.2 (t), 32.1 (t), 21.85 (q), 21.8 (q)

MT-112 JOS 1591

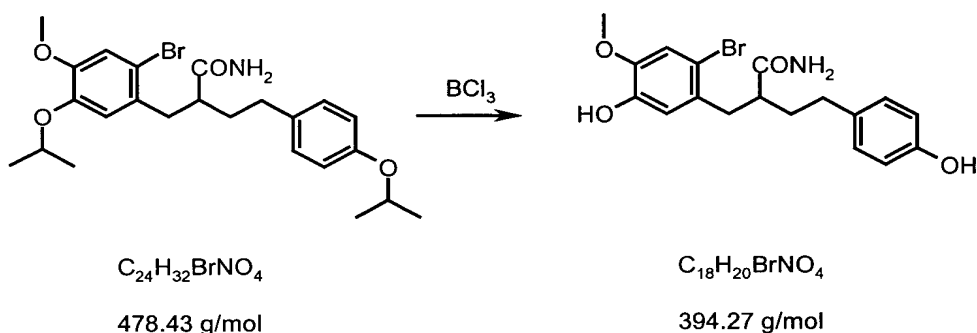
10 C₂₄H₃₂BrNO₄

Berechnet: C, 60.25; H, 6.74; N, 2.93

Gefunden: C, 59.99; H, 6.56; N, 2.82

15 **Schritt 11:**

Herstellung von Alpha[[2-Brom-5-hydroxy-4-methoxyphenyl]methyl]-4-hydroxybenzolbutansäureamid



20

Zu einer Lösung von Alpha[[2-Brom-5-hydroxy-4-methoxyphenyl]methyl]-4-hydroxybenzolbutansäureamid (9.30 g, 19.4 mmol) in absolutem CH₂Cl₂ (150 ml) wird bei -78°C Bortrichlorid (40 ml, 1.6 M in CH₂Cl₂) zugetropft und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt.

25 Danach wird das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt und zwei Stunden gerührt.

Man versetzt mit Wasser (300 ml) und destilliert das organische Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab, wobei das Rohprodukt kristallin ausfällt, das abfiltriert und mit Wasser (6 x 200 ml) und Diisopropylether (2 x 40 ml) digeriert wird. Dabei erhält man das Produkt in Form farbloser

30 Kristalle (6.76 g, 88%).

Schmp.: 177 - 179°C

DC: CH_2Cl_2 : Methanol = 9 : 1, R_f = 0.4

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9.18 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.97 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.66 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.92 - 2.38 (m, 4H);

^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 175.6 (s), 155.5 (s), 147.0 (s), 145.8 (s), 131.3 (s), 129.9 (s), 129.8 (d), 117.9 (s),

5 115.8 (d), 115.0 (d), 11.9 (d), 56.0 (q), 48.1 (d), 37.6 (t), 37.0 (t)

MT-114 JOS 1692

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrO}_4$

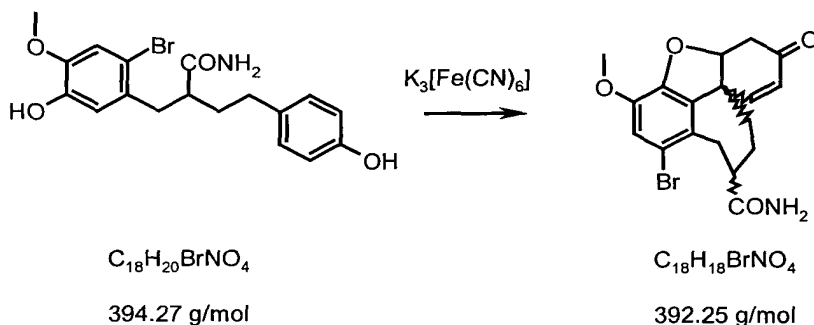
Berechnet: C, 54.84; H, 5.11; N, 3.55

10 Gefunden: C, 54.55; H, 4.90; N, 3.28

Schritt 12:

1-Brom-4a, 5, 9, 10, 11, 12-hexahydro-3-methoxy-6-oxa-6H-benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-11-carbonsäureamid

15



α -[[2-Brom-5-hydroxy-4-methoxyphenyl]methyl]-4-hydroxybenzobutansäureamid (3.00 g, 7.61 mmol) wird in Chloroform (300 mL) suspendiert und mit einer Lösung von

20 Kaliumhexacyanoferrat(III) (13.2 g, 40.0 mmol) in Kaliumcarbonatlösung (75 mL, zehnpromig) versetzt.

Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 40 Minuten heftig gerührt und über Hyflo filtriert. Die wäßrige Phase wird mit Chloroform (3 x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2 x 200 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 150 mL) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Kieselgel), filtriert und das nach Eindampfen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie (50 g Kieselgel, Essigsäureethylester) gereinigt. Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (0.36 g, 12 %).

DC: Chloroform : Methanol = 9 : 1, R_f = 0.4 und 0.5

30 ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.00 (s, 1H); 6.86 (dd, J = 12 Hz, J = 1 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 1 Hz, 1H), 5.02 (bs, 2H), 4.70 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.62 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.23 (dd, J = 16 Hz, J = 3 Hz, 1H), 3.08 - 2.89 (m, 1H),

2.77 (dd, $J = 16$ Hz, $J = 6$ Hz, 1H), 2.62 – 1.70 (m, 5H)

^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 202.5 (s), 184.9 und 179.1 (s), 146.5 und 146.1 (d), 145.0 und 145.9 (s), 143.3 und 142.0 (s), 132.0 und 131.8 (s), 128.9 und 128.0 (s), 126.7 und 126.2 (d), 116.3 und 115.0 (s), 114.4 (d), 87.4 und 87.3 (d), 56.0 (q), 49.5 und 49.3 (s), 45.3 (d), 37.3 und 37.0 (t), 35.4 (t), 34.4 (t), 30.4 (t)

Tieferlaufendes Diastereomeres

^1H NMR (CDCl_3): δ 6.70 - 6.85 (m, 2H), 6.07 - 5.91 (m, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.99 (s, 1H), 2.86 (t, $J = 15$ Hz, 1H), 2.72 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J = 16$ Hz, $J = 3$ Hz, 1H), 2.30 - 1.60 (m, 9H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 146.4 (s), 143.9 (s), 133.7 (s), 128.5 (s), 128.1 (d), 127.5 (d), 123.3 (d), 111.7 (d), 88.9 (d), 62.4 (d), 56.3 (q), 52.8 (d), 48.3 (s), 45.1 (t), 35.8 (t), 35.6 (t), 30.4 (t)

MT-115 JOS 1585

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrNO}_4$

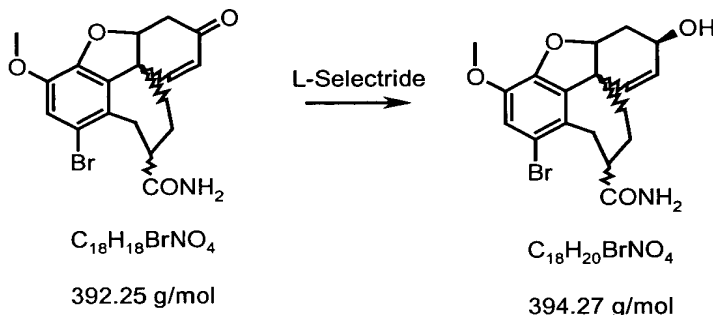
Berechnet: C, 55.12; H, 4.63; N, 3.57

Gefunden: C, 54.91; H, 4.66; N, 3.41

B ispiel 81:

1-Brom-4a, 5, 9, 10, 11, 12-hexahydro-3-methoxy-6-hydroxy-6H-

benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-11-carbonsäureamid



Zu einer Suspension von 1-Brom-4a, 5, 9, 10, 11, 12-hexahydro-3-methoxy-6-oxo-6H-benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-11-carbonsäureamid (860 mg, 2.19 mmol) in absolutem THF (5 mL) wird bei 0 °C L-Selectride® (6.6 mL, 6.6 mmol, 1 M in THF) innerhalb von 15 Minuten zugegeben und das Gemisch 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man hydrolysiert mit Wasser (3 mL) und verteilt zwischen Wasser (10 mL) und Essigsäureethylester (10 mL), extrahiert die wäßrige Phase mit Essigsäureethylester (3 x 5 mL), wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 1 N Salzsäure (3 x 10 mL), Wasser (2 x 10 mL), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (1 x 10 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 10 mL), trocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und reinigt das nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie (50 g Kieselgel, Essigsäureethylester). Auf

diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (741 mg, 86 %).

DC: Chloroform : Methanol = 9 : 1, R_f = 0.35 und 0.45

¹H NMR (CDCl₃): δ 6.92 (s, 1H), 6.10 – 5.89 (m, 2H), 5.82 – 5.53 (m, 2H), 4.54 (s, 1H),

4.13 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.51 (d, J = 15 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 17 Hz, J = 6 Hz, 1H), 2.96 – 2.84 (m, 1H),

5 2.65 (d, J = 16 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 16 Hz, J = 6 Hz, 1H), 2.44 – 1.40 (m, 9H);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 177.7 und 175.2 (s), 145.3 (s), 145.7 (s), 144.2 (s) und 143.9 (s), 133.8 und 134.2

(s), 128.3 und 128.2 (d), 126.5 (d), 116.1 und 115.9 (s), 115.3 und 115.1 (d), 88.5 (d), 61.8 (d), 56.1

(q), 49.1 und 49.0 (s), 46.0 (d), 41.9 (t), 35.9 und 35.7 (t), 29.8 und 29.6 (t), 28.8 und 26.2 (t)

MT-120

10 JOS 1710

C₁₈H₂₀BrNO₄

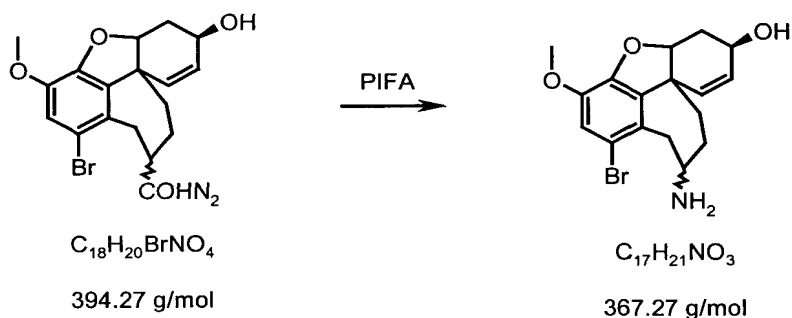
Berechnet: C, 54.84; H, 5.11; N, 3.55

Gefunden: C, 54.84; H, 5.18; N, 3.43

15 **B ispiel 82:**

11-Amino-1-brom-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-6-hydroxy-6H-

b nzo[a]cyclohepta[hi]benzo-furan-6-ol (SPH-1459)



20

Bis(trifluoracetoxyl)iodbenzol (PIFA, 787 mg, 1.78 mmol) wird in Acetonitril (3.5 ml, HPLC-Qualität) gelöst und mit Wasser (3.5 ml, HPLC-Qualität) versetzt. Danach wird 1-Brom-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-6-hydroxy-6H-benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-11-carbonsäureamid innerhalb von 2 Stunden in Substanz zugegeben und das Gemisch 24 Stunden bei

25 Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand in Chloroform (5 ml) aufgenommen, filtriert und durch Säulenchromatographie (30 g Kieselgel, Chloroform : Methanol : Ammoniak = 96 : 3 : 1) gereinigt. Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (490 mg, 75%).

DC: Chloroform : Methanol = 9 : 1, R_f = 0.2 und 0.25

30 ¹H NMR (MeOH-d₄): δ 7.07 (s, 1H), 6.12 – 5.87 (m, 2H), 5.82 – 5.53 (m, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.14 (s, 1H),

3.80 (s, 3H), 3.59 (d, J = 20 Hz, 1H), 3.14 – 2.92 (m, 1H), 2.47 (d, J = 17 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.01 – 2.62 (m, 2H);

^{13}C NMR (MeOH- d_4): δ 148.3 und 148.2 (s), 146.5 und 146.1 (s), 135.8 (s), 129.9 und 129.3 (s), 128.5 und 127.9 (d), 125.9 und 123.9 (d), 118.4 und 118.1 (s), 116.9 und 116.0 (d), 118.4 und 118.0 (s), 116.8 und 116.0 (d), 89.0 und 88.9 (d), 62.4 und 62.3 (d), 57.2 (q), 50.6 und 50.4 (s), 49.8 (d), 38.5 (t), 36.0 und 33.0 (t), 31.8 und 31.0 (t), 31.4 und 28.3 (t)

5

JOS 1707

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrNO}_3 \cdot 1 \text{ CHCl}_3$

Berechnet: C, 44.52; H, 4.36; N, 2.88

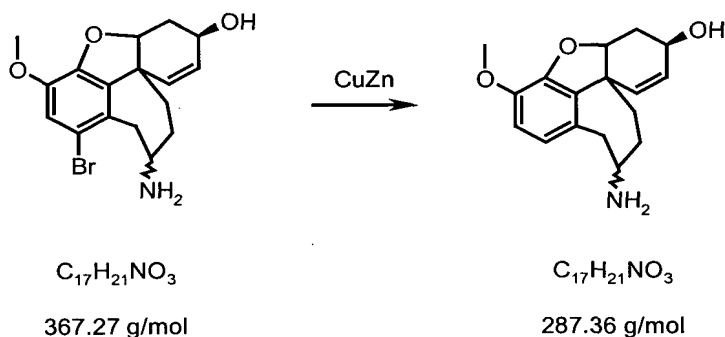
Gefunden: C, 44.90; H, 4.30; N, 2.67

10

B ispiel 83:

11-Amino-4a, 5, 9, 10, 11, 12-hexahydro-3-methoxy-6-hydroxy-6H-

benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-6-ol



15

Herstellung der Kupfer-Zink-Legierung

Zinkpulver (600 mg) und Kupfer(II)iodid werden unter Argon in Wasser (4 mL) und Ethanol (4 mL) 45 Minuten im Ultraschallbad umgesetzt, wobei eine tiefschwarze, feinpulvrige Suspension entsteht.

20

Debromierung

11-Amino-1-brom-4a, 5, 9, 10, 11, 12-hexahydro-3-methoxy-6-hydroxy-6H-benzo [a]cyclohepta[hi]benzofuran-6-ol (80 mg, 0.22 mmol) und Calciumchlorid (300 mg, 2.7 mmol) werden in Substanz zu der entstandenen Suspension zugegeben und das Gemisch 12 Stunden bei Siedetemperatur gerührt. Man versetzt mit konzentrierter wäßriger Ammoniaklösung (1 mL), entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer, nimmt den Rückstand in Chloroform (15 mL) auf, filtriert und reinigt den nach Eindampfen des Filtrats am Rotationsverdampfer erhaltenen Rückstand durch Säulenchromatographie (30 g Kieselgel, Chloroform : Methanol : Ammoniak = 96 : 3 : 1). Auf diese Weise lassen sich beide optischen Isomere trennen (10 mg, 0.04 mmol Isomer

25

30

A; 26 mg, 0.09 mmol Isomer B; gesamt 36 mg, 59 %) und als farbloser Schaum gewinnen.

Höherlaufendes Diastereomeres

^1H NMR (CDCl_3): δ 6.73-6.62 (m, 2H), 6.05 (s, 2H), 4.62 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.57 (s, 1H), 3.22 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 16$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.24 – 1.60 (m, 9H);

5 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 146.2 (s), 144.3 (s), 133.6 (s), 128.4 (s), 128.1 (d), 127.2 (d), 124.8 (d), 111.9 (d), 89.0 (d), 62.6 (d), 56.3 (q) 49.0 (s), 48.3 (d), 41.8 (t), 32.5 (t), 30.4 (t), 30.4 (t)

Tieferlaufendes Diastereomerés

^1H NMR (CDCl_3): δ 6.70-6.58 (m, 2H), 6.07-5.91 (m, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.99 (s, 1H), 2.86 (t, $J = 15$ Hz, 1H), 2.72 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J = 16$ Hz, $J = 3$ Hz, 1H), 2.30-1.60 (m,

10 9H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 146.4 (s), 143.9 (s), 133.7 (s), 128.5 (s), 128.1 (d), 127.5 (d), 123.3 (d), 111.7 (d), 88.9 (d), 62.4 (d), 56.3 (q) 52.8 (d), 48.3 (s), 45.1 (t), 35.8 (t), 35.6 (t), 30.4 (t).

15

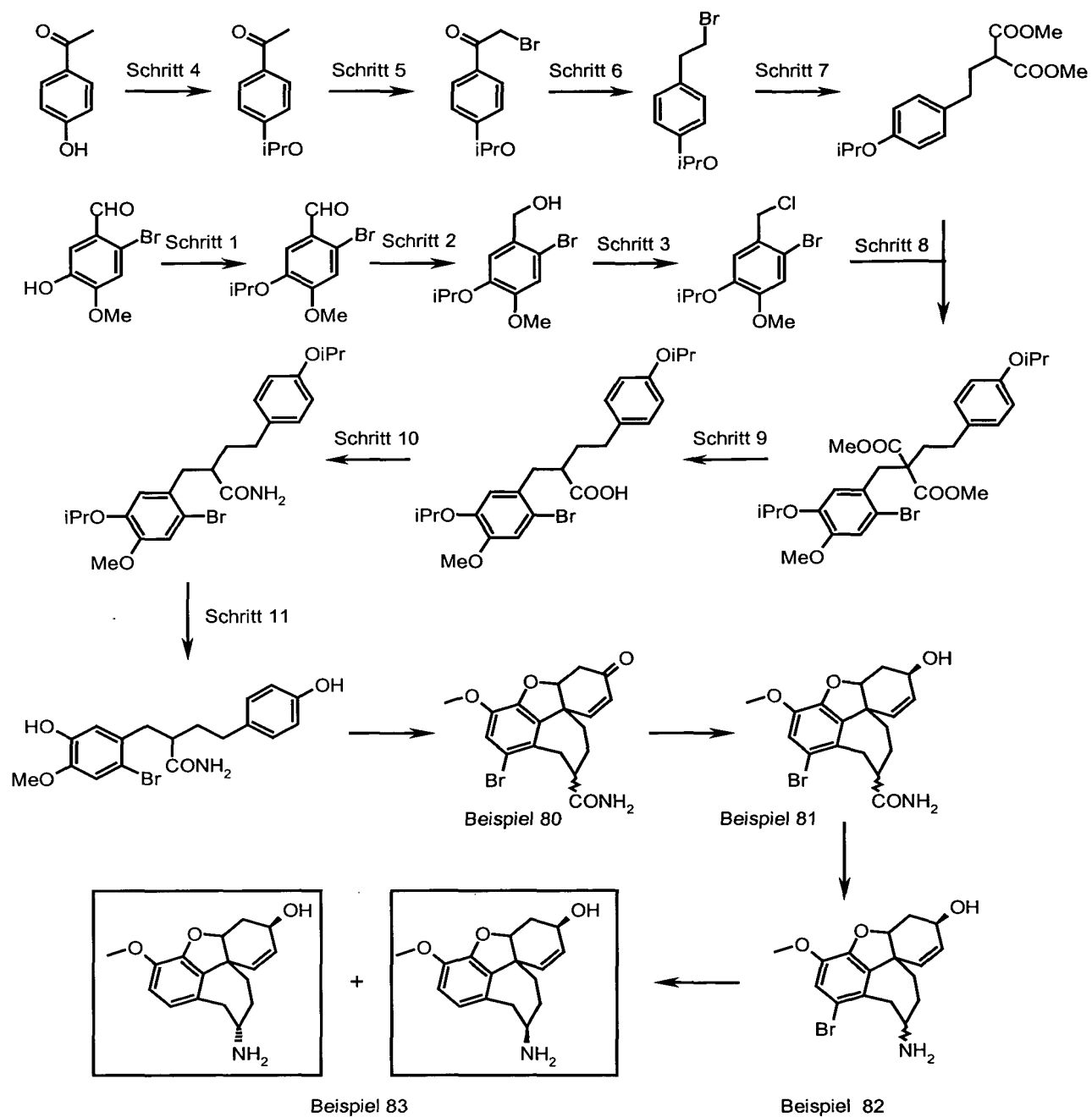
20

25

30

35

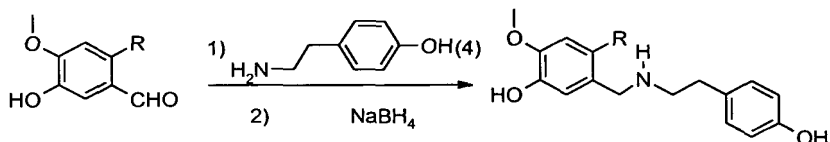
Schema zum Beispiel 83:



Beispi 184:

Schritt 1:

Kondensation und Reduktion: Allgemeine Arbeitsvorschrift



1 eq. 2-Methyl-4-methoxy-5-hydroxybenzaldehyd

bzw. 2,4-Dimethoxy-5-hydroxybenzaldehyd

1 eq. Tyramin

10 0.8 eq Natriumborhydrid

10 ml Ethanol (96%) / 1g Aldehyd

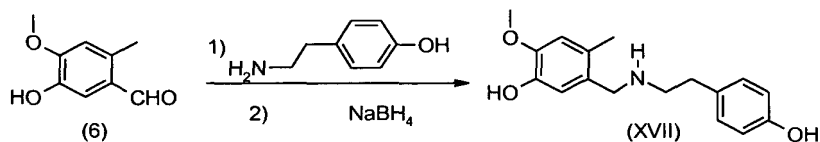
Das Edukt wurde in Ethanol suspendiert und unter Rühren das Tyramin zugegeben, dann wurde das Reaktionsgemisch 8.5 h auf Rückfluß erhitzt. Da sich die gebildete Schiff'sche Base (MH-16' bzw. 34') auf der DC-Platte wieder in die Ausgangsmaterialien zerlegt, wurde der Reaktionsfortgang mittels Reduktion einer kleinen Probe mit Natriumborhydrid, üblicher Aufarbeitung und Auftragen des erhaltenen Produkts ermittelt.

Nach 8.5 h wurde das Reaktionsgemisch im Eisbad auf 0°C abgekühlt und das Natriumborhydrid, gelöst in 4 ml Wasser / 1 g, langsam zugetropft, dann im Eisbad 30 min gerührt. Anschließend wurde unter heftigem Rühren auf 150 ml Eis/Wasser / 1 g Aldehyd gegossen, der entstandene weiße Niederschlag abfiltriert und im Vakuumtrockenschrank getrocknet. Aus der Mutterlauge fiel eine zweite Fraktion des Produkts aus, welche gesammelt und getrocknet wurde.

Beispiel 84:

Schritt 1a:

5-(N-[2-[4-Hydroxyphenyl]ethyl]aminomethyl)-2-methoxy-4-methylphenol (MH-16)



27.8 g (168 mmol)

2-Methyl-4-methoxy-5-hydroxybenzaldehyd (6)

23.0 g (168 mmol) Tyramin
 5.20 g (134 mmol = 0.8 eq) Natriumborhydrid
 Ausbeute: 43.4 g (161 mmol = 96% d. Th.) beiges Pulver
 $C_{17}H_{21}NO_3$ [287.36]

5 DC: $R_f = 0.21$ (CHCl₃ : MeOH = 9:1 + 1% konz. NH₄OH)
 M.p.: 122-124°C

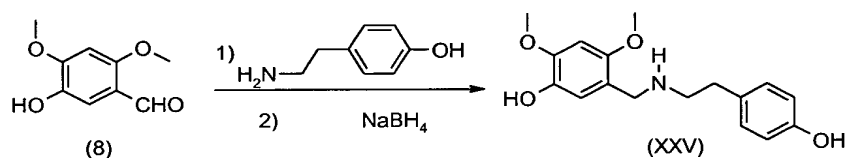
	% C	% H	% N
berechnet	71.06	7.37	4.87
gefunden	71.07	7.41	4.86

10 ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ 6.90 (m, 2 H), 6.67 (s, 1 H), 6.62 (m, 2 H), 6.55 (s, 1 H); 3.72 (s, 3 H); 3.51 (s, 2 H); 2.73 (t, J = 6.5 Hz, 2 H); 2.60 (t, J = 6.5 Hz, 2 H); 2.10 (s, 3 H); ¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-d₆): δ 155.4 (s), 145.8 (s), 143.9 (s), 130.9 (s), 130.4 (s), 129.3 (d), 126.0 (s), 116.2 (d), 115.0 (d), 114.3 (d), 55.7 (q), 51.1 (t), 50.3 (t), 35.0 (t), 17.9 (q)

15 B ispiel 84:

Schritt 1b:

5-(N-[2-[4-Hydroxyphenyl]ethyl]aminomethyl)-2,4-dimethoxyphenol (MH-34)



20

18.85 g (103.47 mmol) 5-Hydroxy-2,4-dimethoxy-benzaldehyd (8)
 14.21 g (103.47 mmol) Tyramin
 3.13 g (82.74 mmol) = 0.8 eq. NaBH₄
 200 ml Ethanol 96%

25 Ausbeute: 28.1 g = 92.63 mmol = 89.5% d. Th.

$C_{17}H_{21}NO_4$ [303.36]

DC: $R_f = 0.14$ (CHCl₃ : MeOH = 9:1 + 1% konz. NH₄OH)

M.p.: 170-173°C

$C_{17}H_{21}NO_4$ [303.36] (verunreinigt mit aliphatischer Substanz ca. C₁₅H₃₂, Schliffett)

30

	% C	% H	% N
berechnet	67.31	6.98	4.62
gefunden	68.10	7.04	4.66

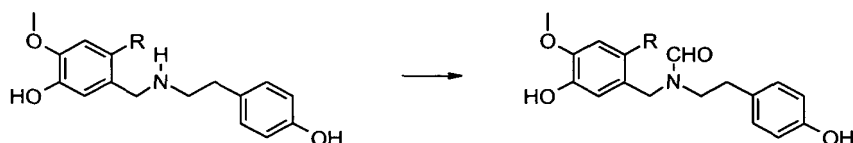
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ 6.95 (m, 2 H), 6.70 (s, 1 H), 6.64 (m, 2 H), 6.57 (s, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 3.52 (s, 2 H), 2.59 (bs, 4 H); ¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-d₆): δ 155.3 (s), 149.9 (s), 146.3 (s),

139.7 (s), 130.4 (s), 129.3 (d), 120.4 (s), 116.6 (d), 115.0 (d), 98.4 (d), 56.0 (q+q), 50.6 (t), 47.1 (t), 35.0 (t)

Beispiel 84:

5 Schritt 2:

Formylierung: Allgemeine Arbeitsvorschrift



- 10 1 eq. Amin
 2 eq. Ameisensäureester (-ethylester oder -methylester)
 10 ml 1,4-Dioxan, destilliert / 1 g Amin
 0.2 ml Dimethylformamid / 1 g Amin
 katalytische Menge Ameisensäure

15

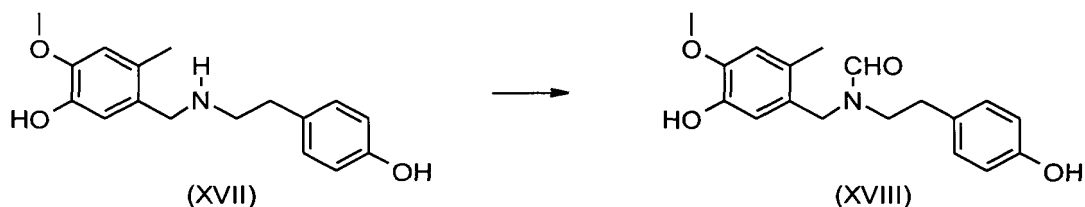
Alle Reagentien wurden zusammen auf Rückfluß erhitzt (eventuell mehrmals Ameisensäure zugeben) und das Reaktionsgemisch nach Ende der Reaktion im Vakuum zur Trockene eingengt. Der feste Rückstand wurde in 10 ml Methanol / 1 g Amin aufgenommen und unter Rühren 50 ml Eis / Wasser / 1 g Amin portionsweise zugegeben, wobei sich die Suspension des Zwischenprodukts unter Hydrolyse zum flockigen Endprodukt umwandelte, welches abgesaugt und getrocknet wurde.

20

Beispiel 84/ Schritt 2a

N-((5-Hydroxy-4-methoxy-2-phenylmethyl)-N-(2-[4-hydroxyphenyl]ethyl)) formamid (MH-18)

25



55.0 g (191 mmol) 5-(N-[2-[4-Hydroxyphenyl]ethyl]aminomethyl)-2-methoxy-4-methylphenol (XVII)

23.5 ml (383 mmol = 2 eq) Ameisensäuremethylester
 11.0 ml DMF
 1.50 ml Ameisensäure
 400 ml 1,4-Dioxan

5

Die Aufarbeitung erfolgt nach 7 h.

Ausbeute: 49.8 g (158 mmol = 82.6% d. Th.) beiges Pulver

10 $C_{18}H_{21}NO_4$ [315.37]

DC: $R_f = 0.35$ ($CHCl_3 : MeOH = 9:1 + 1\%$ konz. NH_4OH)

M.p.: 170-171°C

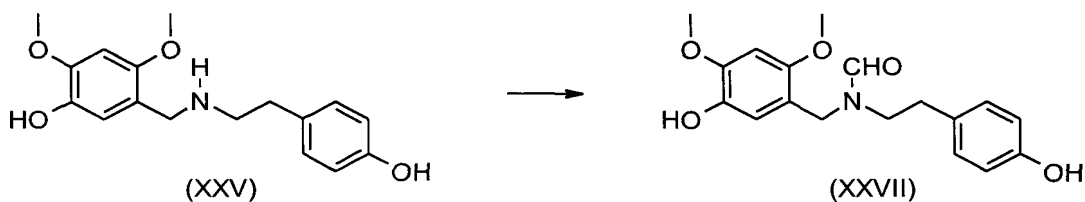
15	% C	% H	% N
berechnet	68.55	6.71	4.44
gefunden	68.77	6.86	4.14

20 1H -NMR (200 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9.20 (s, 1 H), 8.74 (d, $J = 15.3$ Hz, 1 H), 8.19 (s, 0.5 H), 7.88 (s, 0.5 H), 7.00-6.87 (m, 2 H), 6.74 (s, 1 H), 6.72-6.56 (m, 2 H), 6.59 (s, 1 H), 4.31 (s, 1 H), 4.23 (s, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.21 (dd, $J = 15.3, 7.6$ Hz, 2 H), 2.60 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.12 (s, 3 H); ^{13}C -NMR (50 MHz, $DMSO-d_6$): δ 162.7 und 162.3 (d), 155.7 (s), 146.7 und 146.5 (s), 144.4 und 144.2 (s), 129.7 und 129.4 (d), 128.9 und 128.4 (s), 126.5 (s), 126.4 und 126.3 (s), 116.3 und 115.9 (d), 115.1 (d), 114.6 und 114.4 (d), 55.6 (q), 48.0 und 47.4 (t), 43.3 und 41.6 (t), 33.2 und 31.9 (t), 18.1 und 18.0 (q)

25

B ispiel 84/ Schritt 2b

30 N-(2-(4-Hydroxyphenyl)ethyl)-N-((5-hydroxy-2,4-dimethoxyphenyl)methyl)-formylamid (MH-35)



27 g (89 mmol) 5-(N-[2-[4-Hydroxyphenyl]ethyl]aminomethyl)-2,4-dimethoxyphenol (XXV)

14.4 ml (178 mmol) Ameisensäureethylester

200 ml 1,4-Dioxan

5 5.5 ml Dimethylformamid

2 ml Ameisensäure

Die Aufarbeitung erfolgte nach 24 h, die Ameisensäure wurde im Abstand von mehreren Stunden in 3 Portionen zugegeben.

10

Ausbeute: 26.13 g (78.85 mmol = 88.6% d. Th.) beiges Pulver

$C_{18}H_{21}NO_5$ [331.37]

15 DC: $R_f = 0.53$ ($CHCl_3 : MeOH = 9:1 + 1\%$ konz. NH_4OH)

M.p.: 130-132°C

	% C	% H	% N
berechnet	65.24	6.39	4.23
20 gefunden	64.97	6.40	4.18

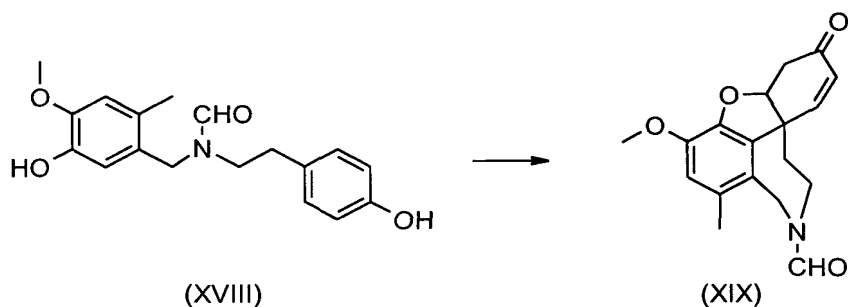
1H -NMR (200 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9.18 (bs, 1 H), 8.48 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 8.16 (s, 0.5 H), 7.86 (s, 0.5 H), 6.98-6.87 (m, 2 H), 6.71-6.58 (m, 4 H), 4.31 (s, 1 H), 4.19 (s, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 3.21 (dd, $J = 16.4, 7.7$ Hz, 2 H), 2.69-2.55 (m, 2 H); ^{13}C -NMR (50 MHz, $DMSO-d_6$): δ 162.7 und 162.5 (d), 155.7 und 155.6 (s), 150.6 und 150.3 (s), 146.7 und 147.3 (s), 140.1 und 139.9 (s), 129.6 und 129.3 (d), 129.0 und 128.4 (s), 116.8 und 116.4 (d), 116.2 und 115.9 (s), 115.1 (d), 98.5 und 98.4 (d), 56.3 und 56.2 (q), 55.9 (q), 47.9 und 45.2 (t), 43.0 und 38.3 (t), 33.4 und 31.9 (t)

30

Beispiel 84/ Schritt 3

Phenolische oxidative Kupplung: 1-Methylgalanthamin (XV)

35 $[(\pm)-(4\alpha\alpha,8\alpha R^*)]-4\alpha,5,9,10,11,12$ -Hexahydro-3-methoxy-1-methyl-6-oxo-6H-benzofuro[3a,3,2-f][2]benzazepin-11-carboxaldehyd, 1-Methyl-N-formylgalanthamin (MH-19)



5	11.4 g (69.8 mmol)	N-((5-Hydroxy-4-methoxy-2-phenylmethyl)-N-(2-[4-hydroxyphenyl]ethyl))formamid (XVIII)
	47.0 g (338 mmol)	Kaliumcarbonat
	47.0 g (142 mmol)	Kaliumhexacyanoferrat(III)
	1.60 l	Toluol
	470 ml	Wasser
10	40.0 g	Hyflo

Kaliumcarbonat, Kaliumhexacyanoferrat(III), Wasser und Toluol wurden in einem 4 l - Vierhalskolben auf 80°C erwärmt und dann wurde unter starkem mechanischem Rühren das Edukt eingestreut. Die Temperatur wurde 1 h auf 80°C gehalten, dann Hyflo zugegeben und noch 10 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abgesaugt und der feste Rückstand 1 x mit Wasser und 3 x mit heißem Toluol nachgewaschen. Die Toluolphase wurde von der wässrigen Phase getrennt und diese mit Toluol extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, das Lösungsmittel abgezogen und das Produkt im Vakuumtrockenschrank getrocknet.

20 Ausbeute: 6.17 g (19.7 mmol = 55.0% d. Th.) hellgelbes Pulver

$C_{18}H_{19}NO_4$ [313.39]

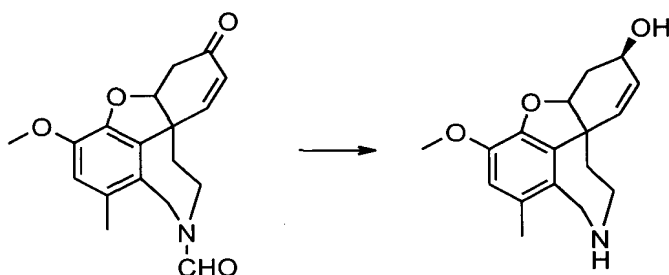
DC: $R_f = 0.48$ und 0.42 (2 Rotamere) (CHCl₃ : MeOH = 9:1 + 1% konz. NH₄OH)
 25 M.p.: Zersetzung > 215°C

	% C	% H	% N
berechnet	69.00	6.11	4.47
gefunden	68.78	6.33	4.40

¹H-NMR (Gemisch aus 2 Rotameren, 200 MHz, DMSO-d₆): δ 8.18 (s, 0.2 H), 8.10 (s, 0.8 H), 7.25 (dd, J = 10.4, 1.9 Hz, 0.8 H), 7.15 (dd, J = 10.4, 1.9 Hz, 0.2 H), 6.73 (s, 0.2 H), 6.69 (s, 0.8 H), 5.95 (d, J = 10.3 Hz, 0.8 H), 5.93 (d, J = 10.3 Hz, 0.2 H), 5.14 (d, J = 15.4 Hz, 0.8 H), 4.83 (d, J = 15.4 Hz, 0.2 H), 4.67 (bs, 1 H), 4.51 (d, J = 15.4 Hz, 0.2 H), 4.07 (d, J = 15.4 Hz, 0.8 H), 3.97 (bs, 1 H), 3.78-3.60 (m, 4 H), 3.07 (dd, J = 17.4, 3.4 Hz, 1 H), 2.78 (dd, J = 17.4, 1.9 Hz, 1 H), 2.33 (s, 3H), 2.30 (s, 0.8 H), 2.22 (s, 0.2 H), 1.86 (dt, J = 13.5, 3.7 Hz, 1 H); ¹³C-NMR (Gemisch aus 2 Rotameren, 50 MHz, DMSO-d₆): δ 194.9 (s), 162.8 und 162.1 (d), 145.2 und 144.8 (d), 145.5 und 145.3 (s), 142.9 und 142.8 (s), 130.6 und 130.3 (s), 128.2 (s), 127.5 und 127.0 (s), 126.4 und 126.2 (d), 114.5 und 114.2 (d), 87.0 und 86.8 (d), 55.6 (q), 49.2 und 49.0 (s), 47.4 und 45.6 (t), 41.8 und 40.1 (t), 37.7 (t), 37.5 (t) 37.4 (t), 34.1 (t), 19.2 und 18.9 (q)

Beispiel 85

[(±)-(4α,6β,8α*)]-4α,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-1-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-f][2]benzazepin-6-ol, 1-Methyl-N-demethylgalanthamin (MH-20)



(XIX)

(XXII)

500 mg (1.60 mmol)

6.00 ml (6.06 mmol = 3.78 eq)

12.0 ml

1-Methyl-N-formylarwedine (XIX)

L-Selectride 1 M in THF

abs. THF

Eine Suspension des fein zerkleinerten Eduktes in abs. THF wurde auf 0°C abgekühlt und dann L-Selectride zugetropft, wobei eine Temperatursteigerung von 5°C zu beobachten war. Bei 0°C wurde 1 h gerührt, wobei sich eine klare Lösung bildete. Nach 70 min wurden 5 Tropfen Wasser und 1 ml konz. aq. Ammoniak zugegeben, 10 min gerührt und dann das Reaktionsgemisch im Vakuum auf die Hälfte eingengt. Anschließend wurden noch einmal 10 ml Ammoniak zugegeben und die Lösung mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit verdünnter Ammoniaklösung nachgewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Das entstandene leuchtend rote Öl wurde über eine Kieselgelsäule gereinigt.

Ausbeute: 440 mg (1.53 mmol = 96.0% d. Th.) farbloses Öl

C₁₇H₂₁NO₃ [287.36]

5

DC: R_f = 0.39 (CHCl₃ : MeOH = 9:1 + 1% NH₄OH)

C₁₇H₂₁NO₃ x 0.8 H₂O [301.76]

	% C	% H	% N
10 berechnet	67.66	7.55	4.64
gefunden	67.60	7.40	4.65

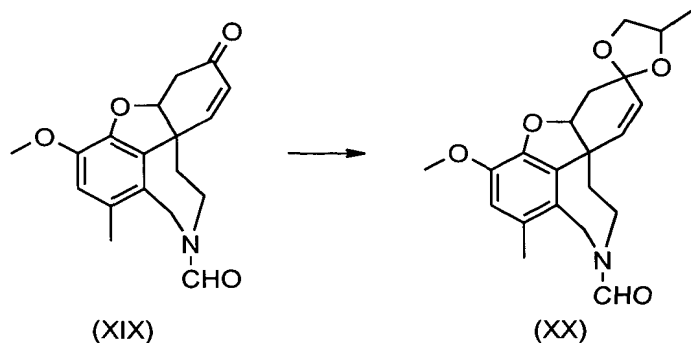
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 6.51 (s, 1 H), 6.06 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 5.97 (dd, J = 10.2, 4.5 Hz, 1 H), 4.57 (bs, 1 H), 4.27 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 4.11 (t, J = 4.4 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.77 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 3.40-3.10 (m, 2 H), 2.65 (dd, J = 15.6, 3.2 Hz, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 1.99 (ddd, J = 15.6, 4.9, 2.3 Hz, 1 H), 1.89-1.63 (m, 2 H); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 144.4 (s), 142.9 (s), 133.4 (s), 130.5 (s), 127.8 (s), 127.5 (d), 127.1 (d), 113.5 (d), 88.1 (d), 61.4 (d), 55.8 (q), 49.0 (s), 48.9 (t), 46.9 (t), 39.7 (t), 29.8 (t), 19.4 (q)

20

B ispiel 86

[(±)-(4α,8αR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-1,4'-dimethyl-spiro[-6H-benzofuro[3a,3,2-f][2]benzazepin]-6,2'-[1,3]-dioxolan]-11-carboxaldehyd, 1-Methyl-N-formyl-narwedink tal (MH-21)

25



6.17 g (19.7 mmol)

1-Methyl-N-formylnarwedink (XIX)

40.0 ml Toluol
 375 mg (1.97 mmol) p-Toluolsulfonsäure
 11.1 ml (149 mmol) Propylenglykol

- 5 In einem Kolben mit Wasserabscheider wurde das Edukt in Toluol vorgelegt und 1/3 der p-Toluolsulfonsäure mit 2/3 des Propylenglykols zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf Rückfluß erhitzt und nach 2 h die Lösung der restlichen p-Toluolsulfonsäure in Propylenglykol portionsweise über 5 h zugegeben, dann weitere 6 h auf Rückfluß gekocht. Nach Ende der Reaktion (HPLC-Untersuchung notwendig, da DC wenig aussagekräftig) wurde die Toluolphase
 10 abgetrennt und die Propylenglykolphase mit Toluol erschöpfend extrahiert. Die gesammelten Toluolphasen wurden 2 x mit Essigsäure (8% in Wasser), 2 x mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und 2 x mit Wasser extrahiert, dann das Lösungsmittel abgezogen.

Ausbeute: 5.34 g (14.38 mmol = 73% d. Th.) beiger Schaum

15

$C_{21}H_{25}NO_5$ [371.44]

DC: $R_f = 0.71$ ($CHCl_3$: MeOH = 9:1)

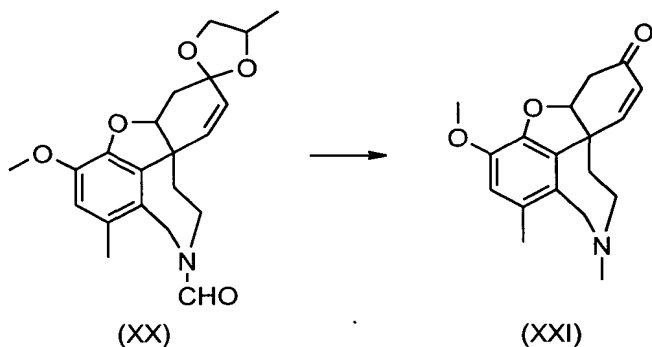
$C_{21}H_{25}NO_5 \times 0.85 H_2O$ [386.74]

20		% C	% H	% N
	berechnet	65.22	6.96	3.62
	gefunden	65.39	7.19	3.52

- 25 1H -NMR (Gemisch aus Diastereomeren und Rotameren, 200 MHz, $CDCl_3$): δ 8.14-8.01 (m, 1 H), 7.30-7.09 (m, 2 H), 6.51 (s, 1 H), 6.22-5.97 (m, 1 H), 5.85-5.61 (m, 1 H), 5.38 und 4.77 (d, $J = 15.7$ Hz, 1 H), 4.49 (bs, 1 H), 4.37-4.01 (m, 2 H), 3.93-3.74 (m, 5 H), 3.71-3.10 (m, 1 H), 2.79-2.58 (m, 1 H), 2.41 (s, 2 H), 2.32 (d, $J = 10.2$ Hz, 3 H), 2.25-1.74 (m, 3 H); ^{13}C -NMR (Gemisch aus Diastereomeren und Rotameren, 50 MHz, $CDCl_3$): δ 162.5 (d), 161.7 (d), 143.7 (s), 143.6 (s), 143.3 (d), 142.7 (d), 129.9 (s),
 30 129.6 (s), 127.8 (d), 127.6 (d), 126.0 (s), 125.7 (s), 114.6 (d), 114.4 (d), 87.5 (d), 87.4 (d), 68.2 (d), 68.0 (t), 56.1 (q), 56.0 (q), 49.2 (s), 49.0 (s), 48.7 (t), 46.7 (t), 43.2 (t), 41.2 (t), 38.7 (t), 37.2 (t), 37.1 (t), 34.8 (t), 19.7 (q), 19.4 (q), 18.9 (q)

Beispiel 87

- 35 **[(±)-(4aα,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-m thoxy-1,11-dimethyl-6H-b nzofuro[3a,3,2-f][2]b nzaz pin-6-on, 1-M thylarwedon (MH-22)**



5.34 g (14.4 mmol)

1-Methyl-N-formylarwedinketal (XX)

25.2 ml (25.2 mmol) = 1.75 eq.

Lithiumaluminiumhydrid 1M in THF

5 20 ml

abs. THF

1-Methyl-N-formylarwedidin (V) wurde in abs. THF gelöst und unter Rühren

Lithiumaluminiumhydrid portionsweise zugegeben. Nach 15 min wurde das Reaktionsgemisch mit 10 ml Toluol versetzt, dann mit 1.5 ml Wasser hydrolysiert und nach Zugabe von 1.5 ml

10 Natronlauge (15% in Wasser) 15 min gerührt. Nach Zugabe von 1.5 g Hyflo wurde 1 h auf

Rückfluß erhitzt, abfiltriert, der Filterkuchen 3 x mit je 10 ml Toluol : THF = 1:1 aufgekocht und

jeweils abgesaugt. Die organischen Phasen wurden zur Trockene eingeeengt, mit 25 ml 4N HCl

aufgenommen und 25 min bei 60°C gerührt, dann mit Ethylacetat erschöpfend extrahiert. Die

gesammelten organischen Phasen wurden mit verdünnter HCl rückgewaschen. Die

15 gesammelten sauren, wäßrigen Phasen wurden durch Destillation von überschüssigem

Ethylacetat befreit, dann mit konz. aq. Ammoniak basisch gestellt und mit Chloroform

erschöpfend extrahiert. Die gesammelten Chloroformphasen wurden mit gesättigter

Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel

abgezogen. Die Reinigung erfolgte durch Umkristallisieren aus Diisopropylether : Ethylacetat =

20 9:1.

Ausbeute: 4.01 g (13.36 mmol = 93% d. Th.) hellgelbe, sehr feine Nadeln

$C_{18}H_{21}NO_3$ [299.37]

25 DC: $R_f = 0.43$ ($CHCl_3$: MeOH = 95:5)

M.p.: 121-122°C

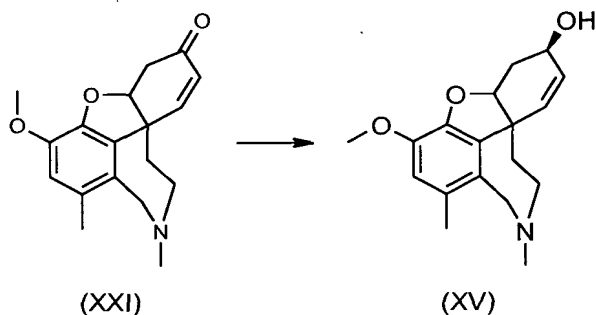
	% C	% H	% N
berechnet	72.22	7.07	4.68
30 gefunden	71.95	7.08	4.57

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.01 (dd, *J* = 10.4, 1.6 Hz, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 5.99 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 4.68–4.62 (m, 1 H), 3.97 (d, *J* = 15.7 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.79 (d, *J* = 15.7 Hz, 1 H), 3.22–2.95 (m, 3 H), 2.71 (dd, *J* = 17.8, 3.7 Hz, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.20–2.01 (m, 1 H), 1.87 (dt, *J* = 13.8, 3.4 Hz, 1 H); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 194.4 (s), 145.2 (s), 142.9 (s), 131.0 (s), 128.9 (s), 126.8 (d + d + s), 114.3 (d), 87.7 (d), 55.9 (q), 55.8 (t), 54.1 (t), 48.9 (s), 43.5 (q), 37.1 (t), 33.4 (t), 19.4 (q)

Beispiel 88

[(±)-(4α,6β,8αR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-1,11-dimethyl-6H-benzofuro[3a,3,2-f][2]benzazepin-6-ol, 1-Methylgalanthamin (MH-30)

10



170 mg (0.57 mmol)

0.70 ml (0.68 mmol) = 1.2 eq.

5 ml

1-Methyl-Narwedine (XXI)

L-Selectride® 1M in THF

absolutes THF

15

20

25

Das Edukt wurde unter N₂-Atmosphäre in THF vorgelegt und auf -25°C abgekühlt, dann wurde langsam L-Selectride zugetropft. Es wurde 30 min bei -15°C gerührt, wobei die anfängliche Suspension zu einer klaren Lösung wurde. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch über 1 h auf Raumtemperatur gebracht, mit 5 Tropfen Wasser hydrolysiert, 30 min gerührt, 0.5 ml konz. aq. NH₄OH zugegeben, weitere 10 min gerührt, wieder 2 ml konz. NH₄OH zugegeben und schließlich mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen, wobei 350 mg Rohprodukt entstanden. Dieses Rohprodukt wurde über eine Kieselgelsäule (CHCl₃ : MeOH = 9:1) gereinigt, wobei ein gelbes Öl entstand, welches durch Zugabe von Ether erstarrte.

Ausbeute: 120 mg (0.398 mmol = 70% d. Th.) farbloses Pulver

$C_{18}H_{23}NO_3$ [301.39]

DC: $R_f = 0.43$ ($CHCl_3$: MeOH = 95:5), nicht von Edukt zu trennen

- 5 1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 6.54 (s, 1 H), 6.10 (dd, $J = 10.2, 1.2$ Hz, 1 H), 5.98 (dd, $J = 10.2, 4.7$ Hz, 1 H), 4.56 (bs, 1 H), 4.12 (bs, 1 H), 3.99 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.81 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 3.20 (ddd, $J = 14.2, 12.1, 2.1$ Hz, 1 H), 2.96 (dt, $J = 14.2, 3.4$ Hz, 1 H), 2.65 (ddd, $J = 15.7, 3.2, 1.5$ Hz, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 1.99 (ddd, $J = 15.5, 5.0, 2.5$ Hz, 2 H), 1.60 (ddd, $J = 13.7, 4.0, 2.4$ Hz, 1 H);
- 10 ^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ 144.0 (s), 143.0 (s), 133.4 (s), 128.9 (s), 127.4 (d + d), 127.0 (s), 126.6 (s), 113.6 (d), 88.3 (d), 61.9 (d), 55.7 (q), 55.4 (t), 53.8 (t), 48.2 (s), 42.7 (q), 33.8 (t), 29.8 (t), 19.4 (q)

Herstellung des Hydrobromids:

- 15 Die Reaktionslösung wird mit Ethanol (ca. halbes Reaktionsvolumen) hydrolysiert, 30 min gerührt, dann mit konz. HBr auf $pH \leq 1$ gebracht und über Nacht gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und getrocknet.

M.p.: 246-250°C (Hydrobromid)

20

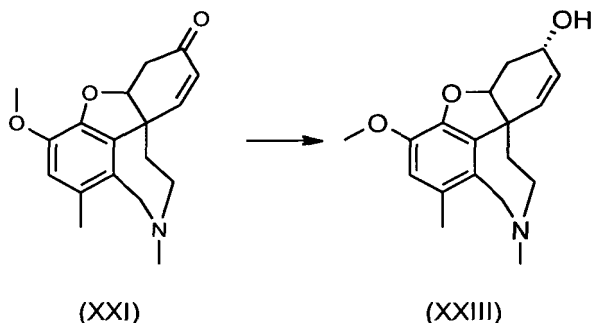
$C_{18}H_{24}NO_3Br \times 0.5 H_2O$ [391.30]

	% C	% H	% N
berechnet	55.25	6.44	3.58
gefunden	55.21	6.39	3.56

25

Beispiel 89

[(±)-(4 α ,6 α ,8 α R*)]-4 α ,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-1,11-dimethyl-6H-benzofuro[3 α ,3,2-f][2]benzazepin-6-ol, 1-Methylepigalanthamin (MH-31)



2.00 g (6.68 mmol)	1-Methylnarwedine (XXI)
150 ml	Methanol
5 2.50 g (6.68 mmol)	Certrichlorid Heptahydrat
0.50 g (13.4 mmol) = 2 eq.	NaBH ₄

Das Edukt wurde in der Hitze in Methanol gelöst und dann auf 0°C abgekühlt, CeCl₃ x 7H₂O zugegeben und etwa 30-60 min bei 0°C gerührt. Anschließend wurde portionsweise NaBH₄ zugeben, weitere 2 h bei 0-5°C gerührt, wobei sich ein Niederschlag bildete. Das Reaktionsgemisch wurde mit 5 ml 2N HCl hydrolysiert, Methanol im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit weiteren 150 ml 2N HCl aufgenommen, mit konz. NH₄OH basisch gemacht (violetter Niederschlag), mit Ethylacetat extrahiert, die gesammelten organischen Phasen mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Als Rohprodukt entstand ein Isomerengemisch von 1-Methylepigalanthamin und 1-Methylgalanthamin im Verhältnis von ca. 5:1, welches chromatographisch getrennt werden konnte (Kieselgel, CHCl₃ : MeOH = 9:1 + 0.5% NH₄OH).

Ausbeute: 1.34 g (4.45 mmol = 66.6% d. Th.) farbloses Öl

C₁₈H₂₃NO₃ [301.39]

DC: R_f = 0.20 (CHCl₃ : MeOH = 9:1)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 6.51 (s, 1 H), 6.10 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 5.79 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 4.69-4.56 (m, 1 H), 4.55 (bs, 1 H), 3.96 (d, J = 15.3 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.79 (d, J = 15.3 Hz, 1 H), 3.21 (td, J = 13.1, 1.7 Hz, 1 H), 2.97 (dt, J = 14.1, 3.3 Hz, 1 H), 2.75 (dddd, J = 14.1, 5.3, 4.0, 1.2 Hz, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.10 (dd, J = 13.1, 3.2 Hz, 1 H), 2.03 (bs, 1 H), 1.69 (ddd, J = 13.6, 10.7, 2.6 Hz, 2 H); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 145.0 (s), 142.9 (s), 133.5 (s), 131.7 (d), 128.5 (s), 126.7 (d), 126.6 (s), 113.5 (d), 88.3 (d), 63.1 (d), 55.8 (q), 55.2 (t), 54.1 (t), 48.3 (s), 42.6 (q), 34.6 (t), 32.4 (t), 19.5 (q)

Herstellung des Hydrobromids:

Das gewonnene 1-Methylepigalanthamin wurde in Ethanol aufgenommen und mit konz. HBr auf pH ≤ 1 gebracht. Das Hydrobromid wurde in der Kälte zur Kristallisation gebracht und der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit kaltem Ethanol gewaschen und getrocknet.

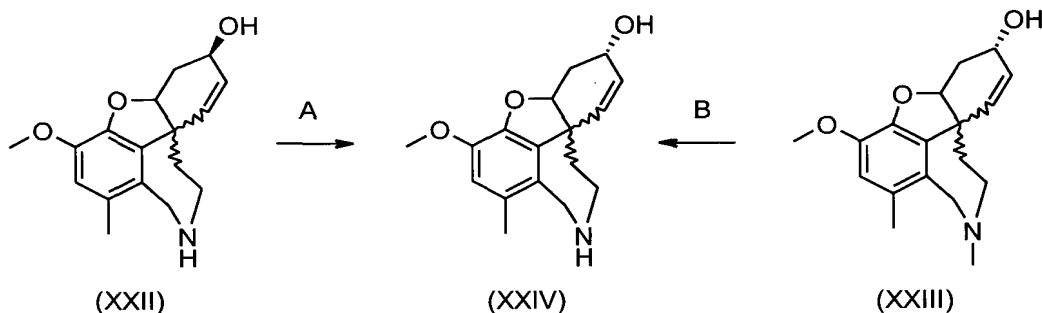
M.p.: 254-255°C (Hydrobromid)

$C_{18}H_{24}NO_3Br \times 0.5 H_2O$ [391.30]

10		% C	% H	% N
	berechnet	56.25	6.44	3.58
	gefunden	56.28	6.21	3.57

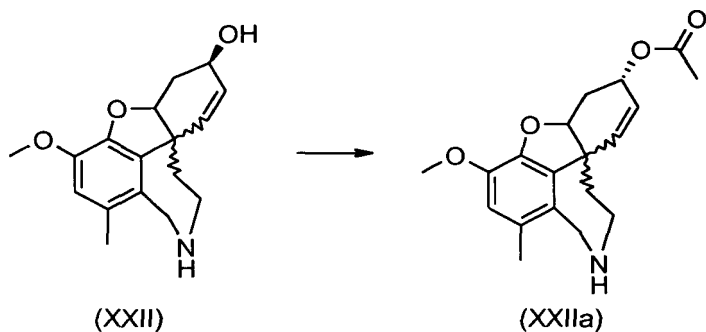
Beispiel 90

- 15 **[(±)-(4α,6α,8αR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-1-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, 1-Methyl-N-demethylepigalanthamin**



- 20 **Methode A (Epimerisierung von 1-Methyl-N-demethylgalanthamin (XXII))**

Schritt 1 (Acetylierung): [(±)-(4α,6α,8αR*)]-6-O-Acetyloxy-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-1-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin (MH-67)



100 mg (0.35 mmol)

1-Methyl-N-demethylgalanthamin (XXII)

0.50 ml (1.74 mmol) = 5 eq.

N,N-Dimethylformamid-bis(2,2-dimethylpropyl)-acetal

5 0.10 ml (1.74 mmol) = 5 eq.

Eisessig

12 ml

Toluol

Das Edukt wurde in 10 ml Toluol unter N₂-Atmosphäre auf 80°C erhitzt und über 1 h ein Gemisch aus N,N-Dimethylformamid-bis-(2,2-dimethylpropyl)acetal und Eisessig in 2 ml Toluol zugetropft.

10 Nach 22 h auf 80°C wurde die erkaltete Toluolphase 1 x mit Wasser dann mit 2 N Salzsäure extrahiert, die sauren, wäßrigen Phasen mit konzentrierter Ammoniaklösung basisch gemacht, mit Ethylacetat extrahiert, die organischen Phasen mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wurde

15 (CHCl₃ : MeOH = 95:5).

Ausbeute: 45 mg (0.14 mmol = 39% d. Th.) farbloses Öl

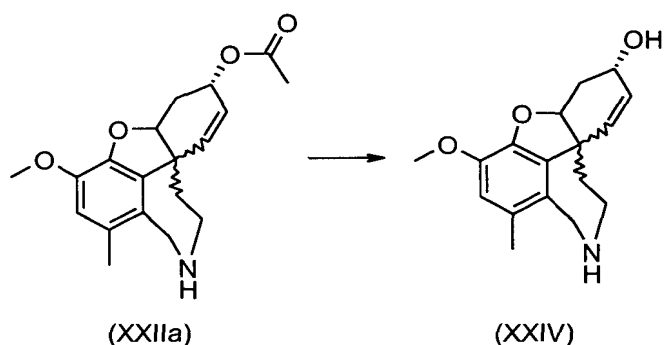
C₁₉H₂₃NO₄ [329.40]

20

DC: R_f = 0.20 (CHCl₃ : MeOH = 95:5)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 6.50 (s, 1 H), 6.14 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 5.72 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 5.67-5.58 (m, 1 H), 4.57 (bs, 1 H), 4.24 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.75 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 3.40-3.09 (m, 2 H), 2.90-2.70 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 2.01-1.73 (m, 3 H); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 170.2 (s), 145.3 (s), 142.8 (s), 133.0 (s), 130.5 (s), 128.4 (d), 127.2 (d), 127.0 (s), 113.5 (d), 87.3 (d), 66.4 (d), 55.8 (q), 48.8 (s + t), 47.1 (t), 40.4 (t), 28.2 (t), 21.1 (q), 19.4 (q)

30 Schritt 2: Esterhydrolyse (MH-78)



17 mg (0.05 mmol) 6-O-Acetyl-1-methyl-N-demethylepigalanthamin (XXIIa)

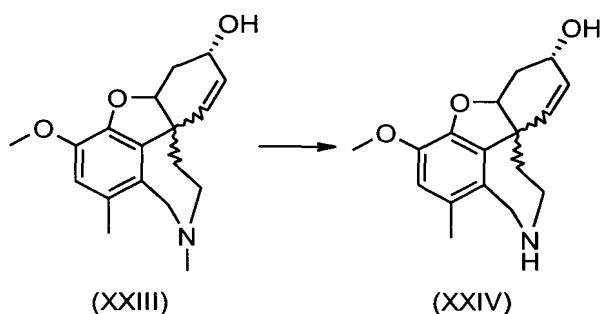
5	0.5 ml	Methanol
	0.1 ml	2N KOH
	17 mg (0.12 mmol) = 2.4 eq.	Kaliumcarbonat

Die Reagenzien wurden zusammen bei Raumtemperatur gerührt. Nach Ende der Reaktion wurde mit 1 ml Wasser versetzt, Methanol abgezogen, mit 4 ml 2 N Salzsäure angesäuert, die wässrige Phase mit Ethylacetat gewaschen, dann mit konzentrierter wässriger Ammoniaklösung basisch gemacht und mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen.

C₁₇H₂₁NO₃ [287.36]

DC: $R_f = 0.07$ ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$)

Method B (Demethylierung von 1-Methylepigalanthamin) (MH-94)



0.80 g (2.65 mmol) 1-Methylepigalanthamin (XXIII)
1.50 g (6.63 mmol) = 2.5 eq. Azodicarbonsäure-bis(2-methyl-2-propylester)
80 ml Tetrahydrofuran

5

Die Reagenzien wurden zusammen bei Raumtemperatur 24 h gerührt, dann das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wurde in Trifluoressigsäure in Methylenchlorid aufgenommen, 30 min gerührt, im Eisbad mit konzentrierter wässriger Ammoniaklösung basisch gemacht und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (CHCl_3 : MeOH = 9:1).

10

Ausbeute: 400 mg (1.39 mmol = 53% d. Th.) farbloses Öl

15

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ [287.36]

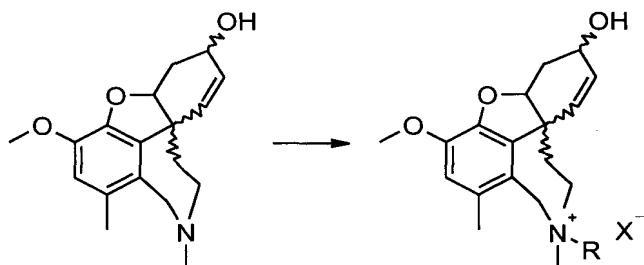
DC: R_f = 0.10 (CHCl_3 : MeOH = 9:1)

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 6.50 (s, 1 H), 6.08 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 10.3 Hz, 1 H), 4.70-4.62 (m, 1 H), 4.57 (bs, 1 H), 4.26 (d, J = 15.7 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.75 (d, J = 15.7 Hz, 1 H), 3.35-3.20 (m, 1 H), 2.85-2.70 (m, 1 H), 2.50-2.29 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.00-1.64 (m, 2 H); ^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 145.4 (s), 142.9 (s), 133.5 (s), 131.6 (d), 130.7 (s), 127.2 (d), 126.8 (s), 113.3 (d), 88.2 (d), 63.1 (d), 55.9 (q), 48.9 (t), 48.8 (s), 47.2 (t), 32.2 (t), 28.2 (t), 19.5 (q)

20

25

Allgemeine Arbeitsvorschrift für quartäre 1-Methyl- und 1-Methylepi-galanthaminderivat (Beispiele 90 - 99)



30

Das Edukt wurde in sehr wenig DMF gelöst*, das Alkylhalogenid zugegeben und das

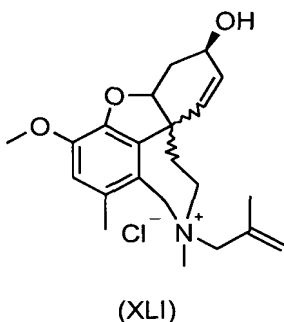
* Bei $\text{R} = \text{CH}_2\text{Cl}$ dient Methylenchlorid (p.A. 99.5%) als Lösungsmittel und Reagens.

Reaktionsgemisch erhitzt (generell nicht über die Siedetemperatur des Alkylhalogenids, maximal aber 70°C). Mittels DC wurde das Ende der Reaktion bestimmt, dann das Reaktionsgemisch langsam unter Rühren auf Ether getropft (ölt in manchen Fällen leicht aus), der Niederschlag abgesaugt und mit Ether gewaschen. Zur Reinigung und zum Entfernen von restlichem DMF wurde der Niederschlag in Ethanol gelöst und abermals in Ethylacetat ausgefällt, dann im Vakuumtrockenschrank bei 50°C getrocknet.

DC: CHCl_3 : MeOH = 9:1, R_f generell knapp über dem Start.

10 Beispiel 90

[(±)-(4 α ,6 β ,8 α R*)]-4 α ,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-1,11-dimethyl-11-(2-methyl-2-propenyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepinium, Chlorid (MH-33)



15

280 mg (0.94 mmol)	1-Methylgalanthamin (XV)
0.30 ml (3.08 mmol) = 3 eq.	1-Chlor-2-methylprop-2-en
5.00 ml	Dimethylformamid

20 Die Reaktion wurde bei 70°C durchgeführt und nach 2 h aufgearbeitet, indem das Reaktionsgemisch auf 25 ml Diethylether getropft wurde.

Ausbeute: 270 mg (0.69 mmol = 73% d. Th.) farbloses Pulver

25 $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{ClNO}_3$ [391.94]

DC: R_f = 0.10 (CHCl_3 : MeOH = 9:1)
M.p.: 239-241°C

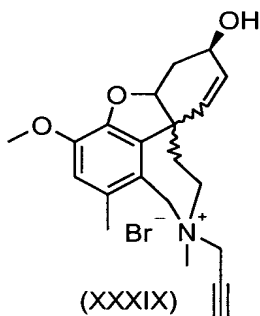
30 $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{ClNO}_3 \times 1.4 \text{ H}_2\text{O}$ [417.14]

	% C	% H	% N
berechnet	63.34	7.92	3.36
gefunden	63.22	7.85	3.59

- 5 ^{13}C -NMR (50 MHz, DMSO- d_6): δ 144.6 (s), 134.2 (s), 133.5 (s), 131.1 (s), 130.9 (d), 127.5 (t), 124.9 (d), 115.9 (s), 114.4 (d), 86.3 (d), 73.0 (t), 60.8 (t), 59.4 (d), 55.5 (q), 46.3 (s), 43.0 (q), 31.1 (t), 23.8 (q), 18.9 (q)

B ispiel 91

- 10 **[(\pm)-(4 α ,6 β ,8 α R*)]-4 α ,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-1,11-dimethyl-11-(2-propinyl)-6H-benzofuro[3 α ,3,2-ef][2]benzazepinium, Bromid (MH-38)**



- 15 349 mg (1.16 mmol) 1-Methylgalanthamin (XV)
 0.13 ml (1.16 mmol) 3-Brom-1-propin (Propargylbromid)
 4.00 ml Dimethylformamid

- 20 Die Reaktion wurde bei 60°C durchgeführt und nach 19 h aufgearbeitet, indem das Reaktionsgemisch auf 80 ml Diethylether getropft wurde.

Ausbeute: 300 mg (0.71 mmol = 62% d. Th.) beiges Pulver

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{BrNO}_3$ [420.35]

25

DC: $R_f = 0.09$ ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$)

M.p.: 216-218°C

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{BrNO}_3 \times 0.35 \text{ H}_2\text{O} \times 0.25 \text{ C}_3\text{H}_7\text{NO}$ [444.93]

- 30
- | | % C | % H | % N |
|--|-----|-----|-----|
|--|-----|-----|-----|

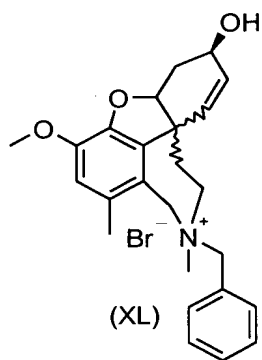
berechnet	58.72	6.44	3.90
gefunden	58.70	6.37	3.94

¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-d₆): δ 144.8 (s), 144.7 (s), 133.4 (s), 131.0 (s), 125.2 (d), 115.3 (s), 114.5 (d),
5 86.2 (d), 83.7 (d), 72.6 (t), 60.6 (t), 59.7 (d), 55.6 (q), 46.2 (s), 43.0 (q), 31.0 (t), 18.8 (q)

B ispiel 92

**[(±)-(4α,6β,8αR*)]-4α,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-1,11-dimethyl-11-ph
nylmethyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepinium, Bromid (MH-39)**

10



242 mg (0.80 mmol) 1-Methylgalanthamin (XV)

0.25 ml (1.01 mmol) = 1.4 eq. Benzylbromid

15 4.00 ml Dimethylformamid

Die Reaktion wurde bei 60°C durchgeführt und nach 10 min aufgearbeitet.

Ausbeute: 262 mg (0.55 mmol = 69% d. Th.) beiges Pulver

20

C₂₅H₃₀BrNO₃ [472.42]

DC: R_f = 0.08 (CHCl₃ : MeOH = 9:1)

M.p.: 246-248°C

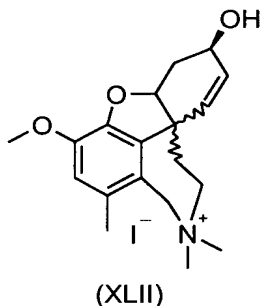
25

	% C	% H	% N
berechnet	63.56	6.40	2.96
gefunden	63.35	6.34	2.93

^{13}C -NMR (50 MHz, DMSO- d_6): δ 144.7 (s), 133.4 (d), 130.7 (s), 130.4 (d), 129.0 (d), 128.1 (s), 114.5 (d), 86.3 (d), 59.7 (t), 59.5 (d), 55.6 (q), 46.2 (s), 18.6 (q)

B ispiel 93

- 5 **[(\pm)-(4 α ,6 β ,8 α R*)]-4 α ,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-1,11,11-trimethyl-6H-benzofuro[3 α ,3,2-ef][2]benzazepinium, Iodid (MH-83)**



- | | | |
|----|----------------------------|--------------------------|
| 10 | 140 mg (0.46 mmol) | 1-Methylgalanthamin (XV) |
| | 198 mg (1.39 mmol) = 3 eq. | Methyliodid |
| | 4.00 ml | Dimethylformamid |

- Die Reaktion wurde bei 40°C durchgeführt und nach 1.5 h aufgearbeitet, indem das
 15 Reaktionsgemisch auf 30 ml Diethylether getropft wurde.

Ausbeute: 146 mg (0.54 mmol = 71% d. Th.) hellbraunes Pulver

20 $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{INO}_3$ [443.32]

DC: $R_f = 0.05$ ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$)

M.p.: 278-280°C

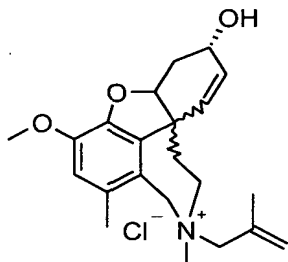
25 $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{INO}_3 \times 0.3 \text{ H}_2\text{O}$ [448.72]

	% C	% H	% N
berechnet	50.86	5.97	3.12
gefunden	50.57	5.85	3.43

- 30 ^{13}C -NMR (50 MHz, DMSO- d_6): δ 144.6 (s), 144.1 (s), 132.8 (s), 131.6 (s), 114.2 (d), 86.3 (d), 62.6 (t), 59.5 (d), 55.4 (q), 45.9 (s), 31.0 (t), 18.4 (q)

B ispiel 94

[(±)-(4α,6α,8αR*)]-4α,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-1,11-dimethyl-11-(2-methyl-2-propenyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-f][2]benzazepinium, Chlorid (MH-66)



(XLIV)

150 mg (0.50 mmol) 1-Methylepigalanthamin (XXIII)
 45.0 mg (1.50 mmol) = 3 eq. 1-Chlor-2-methylprop-2-en
 4.00 ml Dimethylformamid

Die Reaktion wurde bei 70°C durchgeführt und nach 100 min aufgearbeitet, indem das Reaktionsgemisch auf 50 ml Diethylether getropft wurde.

Ausbeute: 160 mg (0.41 mmol = 82% d. Th.) farbloses Pulver

$C_{22}H_{30}ClNO_3$ [391.94]

DC: $R_f = 0.09$ ($CHCl_3 : MeOH = 9:1$)

M.p.: 162-164°C

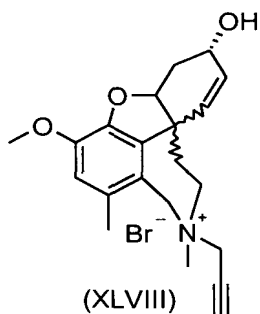
$C_{22}H_{30}ClNO_3 \times 0.7 H_2O \times 0.15 C_3H_7NO$ [415.51]

	% C	% H	% N
berechnet	64.90	7.87	3.88
gefunden	64.77	7.68	3.95

^{13}C -NMR (50 MHz, $DMSO-d_6$): δ 144.7 (s), 134.2 (s), 134.1 (s), 131.1 (d), 127.5 (t), 114.4 (d), 87.3 (d), 73.0 (t), 60.7 (d), 59.4 (t), 55.6 (q), 46.3 (s), 23.8 (q), 18.9 (q)

B ispiel 95

[(±)-(4 α ,6 α ,8 α R*)]-4 α ,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-1,11-dimethyl-11-(2-propenyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepinium, Bromid (MH-71)



5

150 mg (0.50 mmol)	1-Methylepigalanthamin (XXIII)
180 mg (1.50 mmol) = 3 eq.	3-Brom-1-propin (Propargylbromid)
4.00 ml	Dimethylformamid

10 Die Reaktion wurde bei 70°C durchgeführt und nach 2.5 h aufgearbeitet, indem das Reaktionsgemisch auf 30 ml Diethylether getropft wurde.

Ausbeute: 167 mg (0.40 mmol = 82% d. Th.) hellbraunes Pulver

15 C₂₁H₂₆BrNO₃ [420.35]

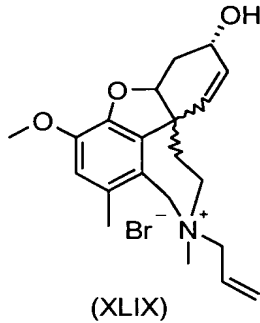
DC: R_f = 0.09 (CHCl₃ : MeOH = 9:1)

M.p.: 158-162°C

20 ¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-d₆): δ 144.8 (s), 133.9 (s), 131.2 (s), 114.5 (d), 87.2 (d), 83.7 (d), 72.6 (d), 55.6 (q), 46.3 (s), 31.9 (t), 18.8 (q)

B ispiel 96

25 **[(±)-(4 α ,6 α ,8 α R*)]-4 α ,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-1,11-dimethyl-11-(2-propenyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepinium, Bromid (MH-72)**



150 mg (0.50 mmol) 1-Methylepigalanthamin (XXIII)
 0.13 ml (1.50 mmol) = 3 eq. 3-Brom-1-propen (Allylbromid)
 4.00 ml Dimethylformamid

5

Die Reaktion wurde bei 60°C durchgeführt und nach 2 h aufgearbeitet.

Ausbeute: 150 mg (0.36 mmol = 64% d. Th.) hellbraunes Pulver

$C_{21}H_{28}BrNO_3$ [422.36]

DC: $R_f = 0.11$ ($CHCl_3 : MeOH = 9:1$)

10 M.p.: 140-145°C

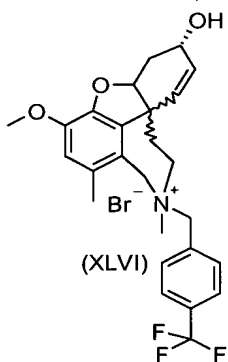
$C_{21}H_{28}BrNO_3 \times 1 H_2O \times 0.25 C_3H_7NO$ [458.64]

	% C	% H	% N
berechnet	56.96	6.98	3.82
gefunden	56.69	6.65	4.05

15 ^{13}C -NMR (50 MHz, $DMSO-d_6$): δ 144.7 (s), 134.5 (d), 134.0 (s), 131.1 (s), 128.3 (s), 126.1 (d), 115.3 (d), 114.4 (d), 87.2 (d), 60.7 (d), 59.8 (t), 55.6 (q), 46.3 (s), 31.5 (t), 18.8 (q)

B ispiel 97

20 **[(±)-(4 α ,6 α ,8 α R*)]-4 α ,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-1,11-dimethyl-11-(4-(trifluormethyl)phenylmethyl)-6H-benzofuro[3 α ,3,2-ef][2]benzazepinium, Bromid (MH-75)**



150 mg (0.50 mmol) 1-Methylepigalanthamin (XXIII)
357 mg (1.50 mmol) = 1.4 eq. 4-Trifluormethyl-benzylbromid
4.00 ml Dimethylformamid

5 Die Reaktion wurde bei 70°C durchgeführt und nach 1 h aufgearbeitet.

Ausbeute: 142 mg (0.26 mmol = 53% d. Th.) hellgelbes Pulver

$C_{26}H_{29}BrF_3NO_3$ [540.42]

10

DC: $R_f = 0.10$ ($CHCl_3 : MeOH = 9:1$)

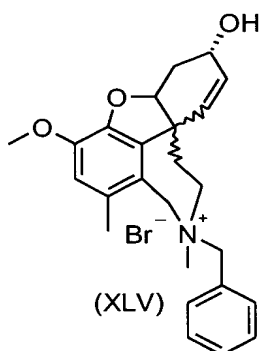
M.p.: 178-182°C

^{13}C -NMR (50 MHz, $DMSO-d_6$): δ 144.8 (s), 134.4 (d + d), 134.2 (d), 132.6 (s), 131.2 (s), 130.9 (s), 130.3 (s), 126.6 (d), 125.8 (s), 121.2 (d), 114.5 (d), 87.3 (d), 60.8 (d), 55.6 (q), 46.3 (s), 34.3 (t), 18.7 (q)

15

Beispiel 98

[(±)-(4 α ,6 α ,8 α R*)]-4 α ,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-1,11-dimethyl-11-(phenylmethyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepinium, Bromid (MH-76)



20

153 mg (0.51 mmol) 1-Methylepigalanthamin (XXIII)
92 mg (0.51 mmol) Benzylbromid
4.00 ml Dimethylformamid

25

Die Reaktion wurde bei 70°C durchgeführt und nach 3 h aufgearbeitet.

Ausbeute: 150 mg (0.32 mmol = 63% d. Th.) hellbraunes Pulver

C₂₅H₃₀BrNO₃ [472.42]

DC: R_f = 0.11 (CHCl₃ : MeOH = 9:1)

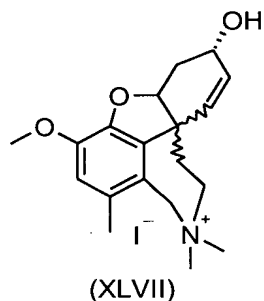
M.p.: 169-175°C

5

¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-d₆): δ 144.6 (s), 134.1 (s), 133.4 (d), 131.0 (s), 130.4 (d), 128.9 (d), 128.1 (s), 114.4 (d), 87.2 (d), 61.8 (d), 59.4 (t), 55.6 (q), 46.3 (s), 31.5 (t), 18.6 (q)

Beispiel 99

- 10 [(±)-(4α,6α,8αR*)]-4α,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-1,11,11-trimethyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepinium, Iodid (MH-81)



- | | | |
|----|----------------------------|--------------------------------|
| 15 | 210 mg (0.70 mmol) | 1-Methylepigalanthamin (XXIII) |
| | 290 mg (2.10 mmol) = 3 eq. | Methyliodid |
| | 4.00 ml | Dimethylformamid |

- 20 Die Reaktion wurde bei 70°C durchgeführt und nach 2 h aufgearbeitet, indem das Reaktionsgemisch auf 30 ml Diethylether getropft wurde.

Ausbeute: 240 mg (0.54 mmol = 77% d. Th.) hellbraunes Pulver

C₁₉H₂₆I NO₃ [443.32]

25

DC: R_f = 0.05 (CHCl₃ : MeOH = 9:1)

M.p.: Zersetzung >280°C

- | | | % C | % H | % N |
|----|-----------|-------|------|------|
| 30 | berechnet | 51.48 | 5.91 | 3.16 |

gefunden 51.25 5.75 3.32
¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-d₆): δ 144.7 (s), 133.6 (s), 131.1 (s), 114.4 (d), 87.1 (d), 62.2 (t), 60.7 (q),
 55.5 (q), 48.4 (d), 46.2 (s), 31.5 (t), 18.9 (q)

5 Allg meine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von Galanthamin-N-Oxiden (Beispiel 100-101)

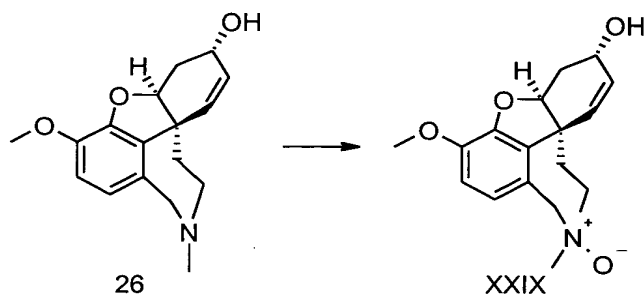
	1 eq.	Galanthaminderivat
	1-1.5 eq.	3-Chlorperbenzoesäure
	100 ml	Chloroform / 1 g Galanthaminderivat
10	0.7 ml	H ₂ O ₂ (35%) / 1 g Galanthaminderivat

Die 3-Chlorperbenzoesäure wird in 1/3 Chloroform gelöst, mit Wasserstoffperoxid versetzt und 2 Minuten gerührt. Anschließend wird diese Lösung zu einer Lösung des Galanthaminderivats in 2/3 Chloroform hinzugefügt, 15 Minuten gerührt, eingeeengt und mittels Säulenchromatographie
 15 gereinigt (Gradient: CHCl₃ : MeOH = 9:1 → MeOH)

Beispiel 101

[4aS-(4αa,6α,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-f][2]benzazepin-6-ol, 11-oxid, Epigalanthamin-N-oxid (Pi-23)

20



	49.7 mg (0.17 mmol)	Epigalanthamin (26)
	29.9 mg (0.17 mmol)	3-Chlorperbenzoesäure
25	0.03 ml	Wasserstoffperoxid (35%)
	5 ml	Chloroform

Ausbeute: 37 mg (71% d. Th.)

30 C₁₇H₂₁NO₄ [303.36]

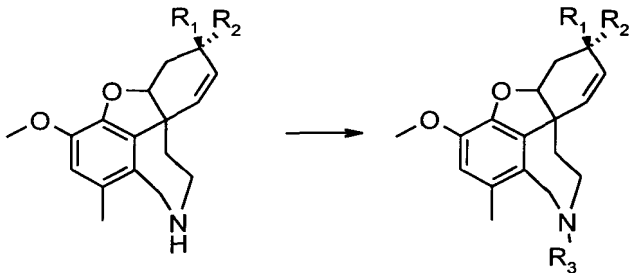
DC: $R_f = 0.05$ ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 6.67 (s, 2 H), 5.96 (bs, 2 H), 4.78 (d, $J = 15.0$ Hz, 1 H), 4.67-4.50 (m, 2 H), 4.26 (d, $J = 15.0$ Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.67-3.41 (m, 2 H), 3.41 (s, 2 H), 2.96 (s, 3 H), 2.77 (dt, $J = 13.1, 3.7$ Hz, 1 H), 2.05 (bs, 1 H), 1.74 (t, $J = 11.3$ Hz, 1 H)

5

^{13}C -Spektren konnten aufgrund der raschen Solvatbildung und Kristallisation in Chloroform nicht aufgenommen werden, der Strukturbeweis konnte jedoch durch Röntgenkristallographie erbracht werden.

10 **Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von N-substituierten 1-Methylgalanthaminderivaten (Beispiel 102 - 106)**



200 mg (0.70 mmol)

1-Methyl-N-demethylgalanthamin

(bzw. -epigalanthamin)

192 mg (1.39 mmol) = 2 eq.

Kaliumcarbonat

117 mg (0.78 mmol) = 1.1 eq.

Natriumiodid

(0.84 mmol) = 1.2 eq.

substituiertes Alkylhalogenid

10 ml

Aceton, getrocknet über 4 Å Molsieb

20

Natriumiodid, Kaliumcarbonat und Edukt wurden gut in einer Reibschale verrieben, das Gemisch zusammen mit einigen Glaskügelchen im Kolben vorgelegt und in abs. Aceton suspendiert. Das substituierte Alkylhalogenid wurde zudosiert und das Reaktionsgemisch auf Rückfluß erhitzt.

Nach Ende der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum zur Trockene eingedampft

25

und der Rückstand mit 2N HCl aufgenommen, die wäßrige Phase mit Ethylacetat gewaschen,

dann mit konz. aq. Ammoniak basisch gemacht und wiederum mit Ethylacetat extrahiert. Die

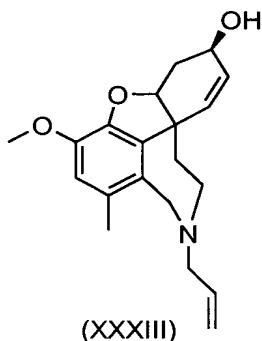
gesammelten organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über

Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Das Rohprodukt wurde über eine Kieselgelsäule gereinigt (Laufmittel: $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{NH}_4\text{OH}$).

30

Beispiel 102

[(±)-(4 α ,6 β ,8 α R*)]-4 α ,5,9,10,11,12-H xahydro-3-m thoxy-1-m thyl-11-(2-propenyl)-6H-benzofuro[3 α ,3,2-ef][2]benzaz pin-6-ol, 1-M thyl-N-allylgalanthamin (MH-25)



5

200 mg (0.70 mmol) 1-Methyl-N-demethylgalanthamin (XXII)
0.07 ml (0.84 mmol) = 1.2 eq. 1-Brom-2-propen (Allylbromid)

Nach 10 h wurde die Reaktion aufgearbeitet.

10

Ausbeute: 50 mg (0.15 mmol = 22% d. Th.) gelbes Öl

C₂₀H₂₅NO₃ [327.43]

15 DC: R_f = 0.17 (CHCl₃: MeOH = 9:1 + 1% NH₄OH)

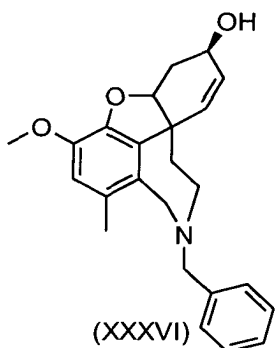
C₂₀H₂₅NO₃ x 0.8 H₂O [341.83]

	% C	% H	% N
berechnet	70.27	7.84	4.10
20 gefunden	70.18	7.60	4.05

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 6.52 (s, 1 H), 6.12 (d, J = 10.3 Hz, 1 H), 6.03-5.78 (m, 2 H), 5.18 (bs, 1 H), 5.11 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 4.57 (bs, 1 H), 4.12 (bs, 1 H), 4.09 (d, J = 15.0 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.78 (d, J = 15.0 Hz, 1 H), 3.32-3.02 (m, 4 H), 2.72-2.58 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.07-1.89 (m, 2 H), 1.57 (ddd, J = 13.7, 3.4, 2.7 Hz, 1 H); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 144.0 (s), 143.0 (s), 136.0 (d), 133.6 (s), 129.1 (s), 127.4 (d), 127.2 (d), 126.9 (s), 117.5 (t), 113.7 (d), 88.4 (d), 62.0 (d), 57.2 (t), 55.8 (q), 52.9 (t), 52.0 (t), 48.4 (s), 33.9 (t), 29.8 (t), 19.4 (q)

Beispi I 103

[(±)-(4 α ,6 β ,8 α R*)]-4 α ,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-1-methyl-11-(phenylmethyl)-6H-benzofuro[3 α ,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, 1-Methyl-N-benzylgalanthamin (MH-26)



5

200 mg (0.70 mmol) 1-Methyl-N-demethylgalanthamin (XXII)
0.1 ml (0.84 mmol) = 1.2 eq. Brommethylbenzol (Benzylbromid)

Nach 24 h wurde die Reaktion aufgearbeitet.

10

Ausbeute: 140 mg (0.37 mmol = 53% d. Th.) gelbes Öl

C₂₄H₂₇NO₃ [377.48]

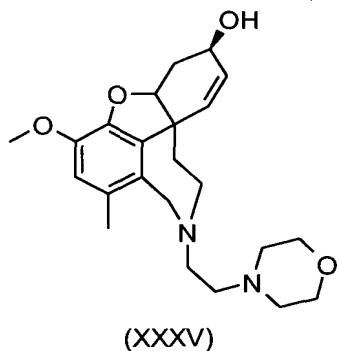
15 DC: R_f = 0.36 (CHCl₃: MeOH = 9:1 + 1% NH₄OH)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.30 (m, 5 H), 6.50 (s, 1 H), 6.16 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 5.99 (dd, J = 10.2, 4.9 Hz, 1 H), 4.61 (bs, 1 H), 4.13 (bs, 1 H), 4.00 (d, J = 15.7 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.81 (d, J = 15.7 Hz, 1 H), 3.69 (s, 2H), 3.34 (td, J = 14.1, 12.4, 1.8 Hz, 1 H), 3.13 (td, J = 14.1, 3.5 Hz, 1 H), 2.74-2.37 (m, 2 H),
20 2.19-1.93 (m, 2 H), 1.90 (s, 3 H), 1.57 (dt, J = 13.7, 3.0 Hz, 1 H); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 143.9 (s), 143.0 (s), 138.9 (s), 133.6 (s), 129.2 (s), 128.7 (d), 128.2 (d), 127.4 (d), 127.3 (d), 127.2 (s), 126.9 (d), 113.7 (d), 88.4 (d), 62.0 (d), 57.4 (t), 55.8 (q), 52.4 (t), 52.2 (t), 48.5 (s), 33.7 (t), 29.8 (t), 19.1 (q)

B ispiel 104

25

[(±)-(4 α ,6 β ,8 α R*)]-4 α ,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-1-methyl-11-(2-(4-morpholinyl)thyl)-6H-benzofuro[3 α ,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, 1-Methyl-N-morpholinoethyl-galanthamin (MH-28)



200 mg (0.70 mmol)

1-Methyl-N-demethylgalanthamin (XXII)

155 mg (0.84 mmol) = 1.2 eq

4-(2-chlorethyl)morpholin Hydrochlorid

5

Nach 24 h wurde die Reaktion aufgearbeitet.

Ausbeute: 210 mg (0.52 mmol = 75% d. Th.) gelbes Öl

10 $C_{23}H_{32}N_2O_4$ [400.52]

DC: $R_f = 0.51$ ($CHCl_3 : MeOH = 9:1 + 1\% NH_4OH$)

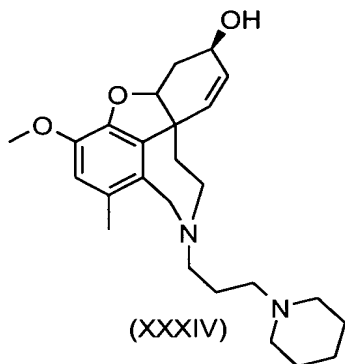
$C_{23}H_{32}N_2O_4 \times 0.9 H_2O$ [416.72]

15	% C	% H	% N
berechnet	66.29	8.17	6.72
gefunden	66.28	8.09	6.85

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 6.52 (s, 1 H), 6.10 (d, $J = 10.3$ Hz, 1 H), 5.97 (dd, $J = 10.3, 4.8$ Hz, 1 H), 4.55 (bs, 1 H), 4.13 (bs, 1 H), 4.12 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 3.88 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.75-3.65 (m, 4 H), 3.30 (ddd, $J = 14.3, 12.4, 2.0$ Hz, 1 H), 3.10 (dt, $J = 14.3, 3.3$ Hz, 1 H), 2.76-2.58 (m, 4 H), 2.55-2.41 (m, 5 H), 2.25 (s, 3 H), 2.08-1.90 (m, 2 H), 1.55 (dd, $J = 13.7, 2.8$ Hz, 1 H); ^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ 144.1 (s), 143.0 (s), 133.5 (s), 128.9 (s), 127.4 (d), 127.1 (d), 126.9 (s), 113.7 (d), 88.4 (d), 66.7 (t + t), 66.6 (t), 61.9 (d), 57.1 (t), 55.8 (q), 54.0 (t + t), 53.4 (t), 52.0 (t), 48.4 (s), 33.4 (t), 29.8 (t), 19.4 (q)

Beispiel 105

[(±)-(4α,6β,8αR*)]-4α,5,9,10,11,12-H xahydro-3-m thoxy-1-m thyl-11-(3-(1-pip ridinyl)propyl)-6H-b nzofuro[3α,3,2-ef][2]benzaz pin-6-ol, 1-M thyl-N-pip ridinopropyl-galanthamin (MH-29)



5

200 mg (0.70 mmol) 1-Methyl-N-demethylgalanthamin (XXII)
 166 mg (0.84 mmol) = 1.2 eq. 1-(3-Chlorpropyl)piperidin Hydrochlorid

10 Nach 24 h wurde die Reaktion aufgearbeitet.

Ausbeute: 180 mg (0.44 mmol = 63% d. Th.) gelbes Öl

C₂₅H₃₆N₂O₃ [412.58]

15

DC: R_f = 0.27 (CHCl₃: MeOH = 9:1 + 1% NH₄OH)

C₂₅H₃₆N₂O₃ x 0.50 H₂O [421.58]

	% C	% H	% N
20 berechnet	71.23	8.85	6.64
gefunden	71.33	8.97	6.60

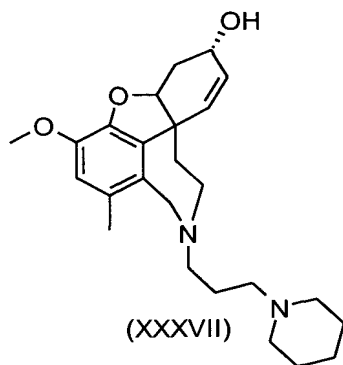
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 6.52 (s, 1 H), 6.10 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 5.96 (dd, J = 10.4, 4.7 Hz, 1 H), 4.55 (bs, 1 H), 4.12 (bs, 1 H), 4.08 (d, J = 15.7 Hz, 1 H), 3.83 (d, J = 15.7 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.24 (ddd, J = 14.2, 12.2, 2.0 Hz, 1 H), 3.07 (dt, J = 14.2, 3.5 Hz, 1 H), 2.71-2.13 (m, 10 H), 2.24 (s, 3 H), 2.07-1.88 (m, 2 H), 1.77-1.35 (m, 9 H); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 144.0 (s), 142.9 (s), 133.5 (s), 128.9 (s), 127.3 (d + d), 127.2 (s), 113.7 (d), 88.4 (d), 62.0 (d), 57.2 (t), 55.8 (q), 54.5 (t + t + t), 53.3 (t), 51.4 (t), 48.5 (s), 33.4 (t), 29.8 (t), 25.7 (t + t), 25.0 (t), 24.2 (t), 19.5 (q)

25

B ispiel 106

[(±)-(4 α ,6 α ,8 α R*)]-4 α ,5,9,10,11,12-H xahydro-3-m thoxy-1-m thyl-11-(3-(1-piperidinyl)propyl)-6H-benzofuro[3 α ,3,2- f][2]benzaz pin-6-ol, 1-M thyl-N-pip ridinopropyl-pigalanthamin (MH-117)

5



100 mg (0.35 mmol)

1-Methylepigalanthamin (XXIV)

83 mg (0.42 mmol) = 1.2 eq.

(1-(3-Chlorpropyl)piperidin Hydrochlorid

10 Nach 28 h wurde die Reaktion aufgearbeitet.

Ausbeute: 60 mg (0.15 mmol = 42% d. Th.) hellgelbes Öl

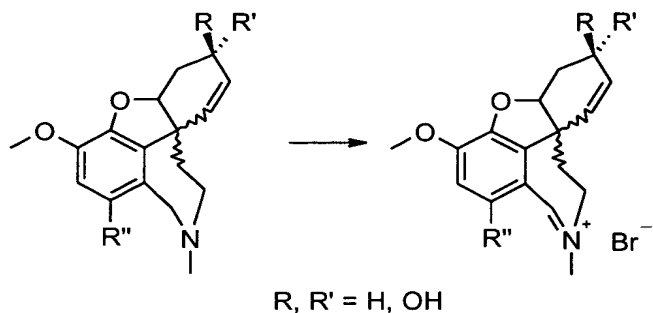
C₂₅H₃₆N₂O₃ [412.58]

15

DC: R_f = 0.12 (CHCl₃: MeOH = 9:1)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 6.50 (s, 1 H), 6.10 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 5.78 (dd, J = 10.2, 1 H), 4.70-4.57 (m, 1 H), 4.54 (bs, 1 H), 4.05 (d, J = 15.2 Hz, 1 H), 3.82 (d, J = 15.2 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.25 (ddd, J = 13.5, 12.8, 1.6 Hz, 1 H), 3.09 (dt, J = 13.5, 2.5 Hz, 1 H), 2.75 (dt, J = 13.7, 4.1 Hz, 1 H), 2.56-2.27 (m, 8 H), 2.23 (s, 3 H), 2.08 (td, J = 13.1, 4.0, 2H), 1.81-1.38 (m, 9 H); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 144.9 (s), 142.7 (s), 133.4 (s), 131.3 (s), 128.3 (d + d), 127.0 (s), 113.3 (d), 88.1 (d), 63.0 (d), 57.2 (t), 55.7 (q), 54.4 (t + t + t), 53.1 (t), 51.6 (t), 48.4 (s), 33.1 (t), 29.5 (t), 25.6 (t + t), 24.8 (t), 24.1 (t), 19.5 (q)

25 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von Galanthaminiumbromid-Derivaten (Beispi l 107-109)



1 eq. Galanthaminderivat

1 eq. N-Bromsuccinimid

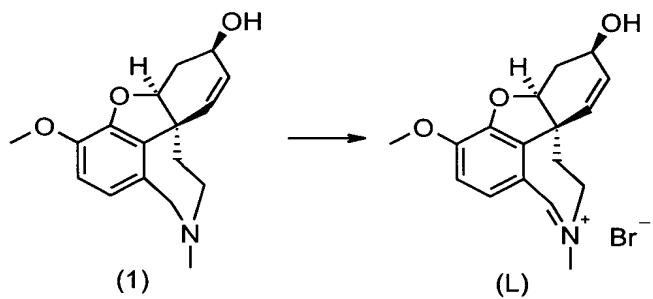
5 50 ml Methylenchlorid oder Chloroform, dest. über P_2O_5 / 1 g
Galanthaminderivat

Das Edukt wird im Lösungsmittel gelöst und unter Rühren N-Bromsuccinimid zugegeben. Es bildet sich sofort ein Niederschlag, der nach einer entsprechenden Zeit abgesaugt, gewaschen und trockengesaugt wird.

Die so gewonnenen Produkte sind in der Regel sehr rein, wichtig ist jedoch die eher große Menge an Lösungsmittel, da sonst Succinimid in die Substanzen eingeschleppt wird und diese nachträglich schwer zu reinigen sind.

B ispiel 107

[4aS-(4a α ,6 β ,8aR*)]-4a,5,9,10-Tetrahydro-6-hydroxy-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepinium, Bromid, Galanthaminiumbromid (MH-119)



200 mg (0.7 mmol)

124 mg (0.7 mmol)

10 ml

Galanthamin (1)

N-Bromsuccinimid

Methylenchlorid oder Chloroform, dest. über P_2O_5

Der entstandene Niederschlag wurde nach 10 min abgesaugt.

Ausbeute: 230 mg (0.63 mmol = 90% d. Th.) hellgelbes Pulver

5

$C_{17}H_{20}BrNO_3$ [366.25]

DC: $R_f = 0.58$ ($CHCl_3$: MeOH = 9:1 + 1% NH_4OH)

M.p.: 216-219°C

10

$C_{17}H_{20}BrNO_3 \times 0.1 HBr$ [374.34]

	% C	% H	% N
berechnet	54.55	5.41	3.74
gefunden	54.52	5.36	3.66

15

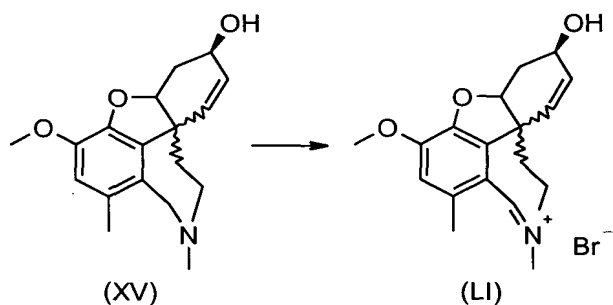
1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 9.10 (s, 1 H), 7.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 5.92 (dd, $J = 10.3, 4.5$ Hz, 1 H), 5.73 (d, $J = 10.3$ Hz, 1 H), 4.74 (s, 1 H), 4.59 (s, 1 H), 4.11 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 2.38 (d, $J = 15.3$ Hz, 1 H), 2.15 (m, 3 H); ^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ 167.3 (d), 151.3 (s), 146.2 (s), 136.9 (s), 133.0 (d), 129.8 (d), 126.4 (d), 115.0 (s), 112.9 (d), 87.0 (d), 58.9 (d), 56.4 (q), 54.0 (t), 51.5 (q), 45.9 (s), 31.1 (t), 29.7 (t)

20

B ispiel 108

[(±)-(4 α ,6 β ,8 α R*)]-4 α ,5,9,10-Tetrahydro-6-hydroxy-3-methoxy-1,11-dimethyl-6H-benzofuro[3 α ,3,2-ef][2]benzazepinium, Bromid, 1-Methylgalanthaminiumbromid (Pi-8)

25



200 mg (0.66 mmol)

118 mg (0.66 mmol)

30

5 ml

1-Methylgalanthamin (XV)

N-Bromsuccinimid

Chloroform

Nach 5 Minuten entstand ein orange-gelber Niederschlag, der nach 15 Minuten abgesaugt wurde. Der Niederschlag (162 mg) wurde zweimal mit Diethylether gewaschen. Das Filtrat wurde eingeeengt, in wenig Ethanol aufgenommen und in Diethylether ausgefällt (54 mg).

5

Ausbeute: 216 mg (0.57 mmol = 86% d. Th.) orange-gelbes Pulver

$C_{18}H_{22}BrNO_3$ [380.28]

10 DC: $R_f = 0.02$ ($CHCl_3 : MeOH = 9:1$)

M.p.: 223-226°C

$C_{18}H_{22}BrNO_3 \times 0.35 HBr$ [408.60]

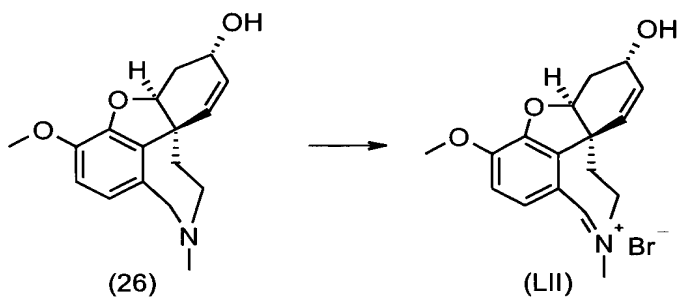
	% C	% H	% N
15 berechnet	52.91	5.51	3.43
gefunden	52.99	5.52	3.48

1H -NMR (200 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9.06 (s, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 5.81 (dd, $J = 10.1, 4.5$ Hz, 1 H), 5.54 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 4.74 (s, 1 H), 4.17-3.95 (m, 4 H), 3.91 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H), 2.40-1.96 (m, 4 H); ^{13}C -NMR (50 MHz, $DMSO-d_6$): δ 166.4 (d), 150.5 (s), 144.7 (s), 140.4 (s), 136.7 (s), 128.4 (d), 127.9 (d), 114.9 (d), 113.9 (s), 86.5 (d), 58.7 (d), 56.3 (q), 54.4 (t), 50.5 (q), 47.0 (s), 35.1 (t), 29.4 (t), 18.9 (q)

20

Beispiel 109

25 **[4aS-(4aa,6a,8aR*)]-4a,5,9,10-Tetrahydro-6-hydroxy-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepinium, Bromid, Epigalanthaminiumbromid (Pi-13)**



30 0.78 g (2.71 mmol)

Epigalanthamin (26)

0.48 g (2.71 mmol)

N-Bromsuccinimid

6 ml

absolutes Chloroform

Nach 3 Minuten entstand ein gelber Niederschlag, der abgesaugt und zweimal mit Diethylether gewaschen wurde. Eine zweite Fraktion konnte durch Einengen des Filtrats und Tropfen auf 60 ml Diethylether gewonnen werden. Die zweite Fraktion wurde zur Reinigung in wenig Ethanol gelöst und auf Diethylether getropft.

Ausbeute: 0.91 g (2.48 mmol = 92% d. Th.)

$C_{17}H_{20}BrNO_3$ [366.25]

DC: $R_f = 0.05$ ($CHCl_3 : MeOH = 9:1 + 1\% NH_4OH$)

M.p.: 205-210°C

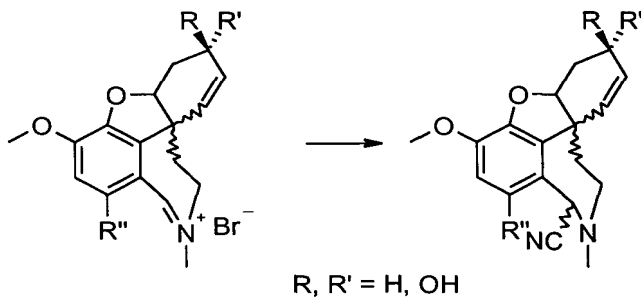
$C_{17}H_{20}BrNO_3 \times 0.3 HBr$ [390.52]

	% C	% H	% N
berechnet	52.28	5.24	3.59
gefunden	52.12	5.18	3.88

1H -NMR (200 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9.10 (s, 1 H), 7.51 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H), 7.20 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H), 5.82 (d, $J = 12.7$ Hz, 1 H), 5.68 (d, $J = 12.7$ Hz, 1 H), 4.80 (bs, 1 H), 4.40-4.21 (m, 1 H), 4.21-4.04 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 2.60 (s, 1 H), 2.30-2.10 (m, 2 H), 1.81-1.60 (m, 1 H); ^{13}C -NMR (50 MHz, $DMSO-d_6$): δ 167.3 (d), 151.2 (s), 146.5 (s), 137.3 (s), 134.4 (d), 133.0 (d), 126.0 (d), 115.0 (s), 113.0 (d), 88.0 (d), 60.7 (d), 56.4 (q), 54.2 (t), 51.4 (q), 46.2 (s), 31.5 (t), 30.8 (t)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von Galanthamin-12-carbonitrilderivaten

(B ispiel 110-113)



1 eq.	Galanthaminiumderivat
3 eq.	Kaliumcyanid
30 ml	Wasser / 1 g Galanthaminiumderivat
10 ml	Diethylether / 1 g Galanthaminiumderivat

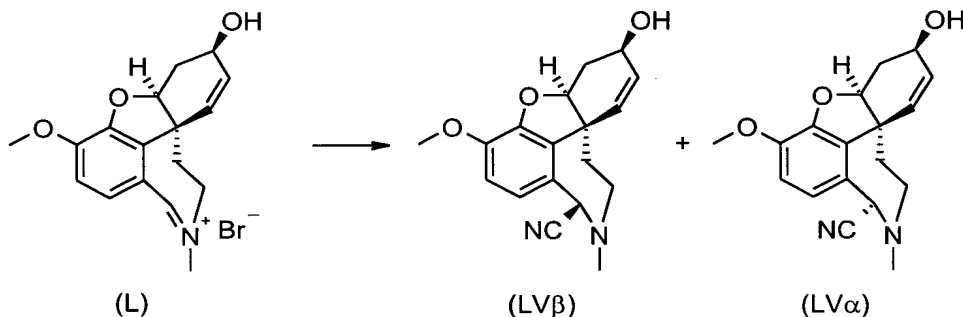
5

Das Edukt wurde in einem Scheidetrichter in Wasser gelöst und die Lösung mit Ether überschichtet, dann festes Kaliumcyanid (frisch verrieben) dazugegeben, wobei sich sofort ein weißer Niederschlag in der wäßrigen Phase bildete. Nach etwa 2-3 Minuten wurde das Produkt durch Schütteln in die Etherphase extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit Ether und bei schwerer löslichen Derivaten mit Chloroform erschöpfend extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, mit gesättigter wässriger Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Bei Bedarf wurde das erhaltene Produkt über eine Kieselgelsäule gereinigt (Laufmittel: CHCl₃ : MeOH = 9:1, wenn nicht anders angegeben).

10

15 Beispiel 110

[4aS-(4a α ,6 β ,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-12-carbonitril, Galanthamin-12-carbonitril (MH-123)



20

3.50 g (9.56 mmol)	Galanthaminiumbromid (L)
1.90 g (28.7 mmol) = 3eq.	Kaliumcyanid
100 ml	Wasser
40.0 ml	Diethylether

25

Die Reaktion wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift durchgeführt.

Rohausbeute >2 g

30

Das ölige Rohgemisch, bestehend aus einem Isomerenverhältnis von ca. 9:1, wurde in möglichst

wenig Ethanol gelöst und unter Rühren das Hauptisomer zur Kristallisation gebracht. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und das Filtrat mit der Waschlösung vereinigt und eingeeengt. Der Vorgang wurde wiederholt, bis die Hauptmenge an reinem Hauptisomer isoliert war.

5

Ausbeute: 990 mg (3.28 mmol = 34% d. Th.) weißes Pulver

$C_{18}H_{20}N_2O_3$ [312.37]

- 10 Es verblieb ein Gemisch aus beiden Isomeren (Verhältnis 9:1) und Galanthamin, das während der Isolierung des Hauptisomers entsteht, welches durch Säulen gereinigt werden konnte. Aus der Säule eluierte wieder das Isomerengemisch im Verhältnis 9:1, da es sich auf der Säule ineinander umwandelt.

- 15 DC: R_f = 0.77 Hauptisomer
0.63 Nebenisomer ($CHCl_3$: MeOH = 9:1)
M.p. 151-155°C

$C_{18}H_{20}N_2O_3 \times 0.1 H_2O$ [314.17]

20	% C	% H	% N
berechnet	68.82	6.48	8.92
gefunden	68.85	6.32	8.69

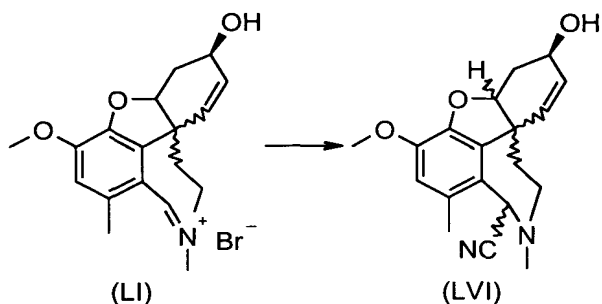
- 1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 6.70 (s, 2 H), 6.35 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 6.07 (dd, J = 10.2, 5.3 Hz, 1 H), 4.71 (s, 1 H), 4.61 (m, 1 H), 4.15 (dt, J = 11.1, 5.0 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.50 (dd, J = 15.0, 13.6 Hz, 1 H), 2.91 (dt, J = 15.0, 3.2 Hz, 1 H), 2.74-2.61 (m, 1 H), 2.61 (s, 3 H), 2.38 (d, J = 11.4 Hz, 1 H), 1.98-2.08 (m, 2 H), 1.78 (ddd, J = 13.7, 5.0, 1.2 Hz, 1 H); ^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ 146.7 (s), 145.6 (s), 132.9 (s), 128.2 (d), 126.9 (d), 124.2 (s), 122.5 (s), 111.6 (d), 88.9 (d), 61.6 (d + d), 55.9 (q), 49.9 (t), 48.1 (s), 46.1 (q), 36.4 (t), 29.7 (t)

30

B ispiel 111

[(±)-(4 α ,6 β ,8 α R*)]-4 α ,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-1,11-dimethyl-6H-

b nzofuro[3 α ,3,2-ef][2]benzazepin-12-carbonitril, 1-Methylgalanthamin-12-carbonitril (Pi-12)



300 mg (0.79 mmol) 1-Methylgalanthaminiumbromid (LI)
 154 mg (2.36 mmol) = 3 eq. Kaliumcyanid
 5 20.0 ml Wasser

Es konnten 205 mg eines weißen Rohproduktes isoliert werden.

10 Es wurde eine säulenchromatographische Trennung der Diastereomeren mit reinem Ethylacetat als Laufmittel versucht. Dabei konnte aber keine Trennung des Diastereomerengemisches erreicht werden.

Ausbeute: 151 mg (0.46 mmol = 59% d. Th.)

$C_{19}H_{22}N_2O_3$ [326.39]

15

DC: $R_f = 0.30/0.65$ (Diastereomerengemisch; Ethylacetat)

M.p.: 72-73°C

$C_{19}H_{22}N_2O_3 \times 0.5 H_2O$ [335.39]

20

	% C	% H	% N
berechnet	68.04	6.91	8.35
gefunden	67.91	6.62	8.20

25

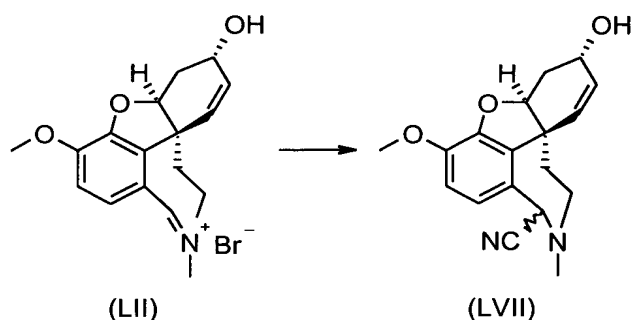
1H -NMR (Gemisch aus 2 Isomeren, 200 MHz, $CDCl_3$): δ 6.59 (s, 1 H), 6.31 (d, $J = 8.9$ Hz, 0.4 H), 6.27 (d, $J = 8.9$ Hz, 0.6 H), 6.01 (dd, $J = 9.2, 5.0$ Hz, 1 H), 4.96 (s, 0.6 H), 4.83 (s, 0.4 H), 4.57 (bs, 0.6 H), 4.50 (bs, 0.4 H), 4.12 (dt, $J = 15.5, 4.9$ Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.47 (ddd, $J = 13.9, 9.8, 3.4$ Hz, 1 H), 2.88 (dt, $J = 14.6, 3.8$ Hz, 1 H), 2.70 (bs, 1 H), 2.62 (s, 1.8 H), 2.60 (s, 1.2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.10-1.92 (m, 2 H), 1.87-1.68 (m, 1 H); ^{13}C -NMR (Gemisch aus 2 Isomeren, 100 MHz, $CDCl_3$): δ 145.5 (s), 145.4 (s), 145.3 (s), 144.8 (s), 135.7 (s), 133.6 (s), 129.7 (d), 129.3 (d), 129.6 (s), 128.7 (s), 128.4 (d), 127.7 (d), 122.9 (s), 122.8 (s), 116.7 (s), 115.3 (s), 114.5 (d), 114.4 (d), 89.4 (d), 88.9 (d), 62.3 (d), 62.2 (d), 57.9 (d), 56.6 (d), 56.5 (q), 56.3 (q), 51.0 (t), 50.3 (t), 49.0 (s), 47.9 (s), 47.2 (q), 47.2 (s), 36.8 (t), 33.7 (t), 30.2

30

(t), 20.3 (q), 19.3 (q)

Beispi I 112

[4aS-(4aa,6a,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-12-carbonitril, Epigalanthamin-12-carbonitril (Pi-14)



500 mg (1.37 mmol)

Epigalanthaminiumbromid (LII)

270 mg (4.10 mmol) = 3 eq.

Kaliumcyanid

15.0 ml

Wasser

Ausbeute: 0.33 g (1.06 mmol = 77% d. Th.)

C₁₈H₂₀N₂O₃ [312.37]

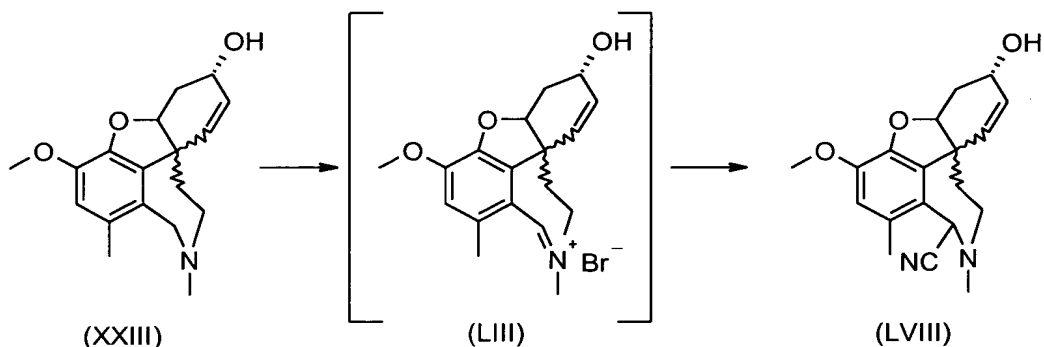
DC: R_f = 0.75 (CHCl₃: MeOH = 9:1)

M.p.: 90-96°C

¹H-NMR (Gemisch aus 2 Isomeren, 200 MHz, CDCl₃): δ 6.92 (d, J = 8.3 Hz, 0.3 H), 6.72 (d, J = 8.0 Hz, 0.3 H), 6.68 (d, J = 8.0 Hz, 0.7 H), 6.62 (d, J = 8.3 Hz, 0.7 H), 6.31 (dt, J = 10.5, 1.6 Hz, 0.7 H), 6.03 (d, J = 10.5 Hz, 0.3 H), 5.85 (d, J = 10.3 Hz, 1 H), 5.22 (s, 0.3 H), 4.64 (s, 0.7 H), 4.58 (bs, 1 H), 3.86 (s, 0.9 H), 3.85 (s, 2.1 H), 3.12 (dt, J = 14.8, 3.2 Hz, 0.3 H), 2.98-2.70 (m, 1.7 H), 2.58 (s, 2.1 H), 2.38 (s, 0.9 H), 2.27-2.04 (m, 1.2 H), 1.85 (dd, J = 13.5, 4.2 Hz, 1.4 H), 1.71 (ddd, J = 13.5, 10.7, 2.5 Hz, 1.4 H); ¹³C-NMR (Gemisch aus 2 Isomeren, 50 MHz, CDCl₃): δ 147.5 und 147.2 (s), 145.2 und 145.0 (s), 132.6 (s), 132.5 und 131.9 (d), 126.6 (d), 124.0 und 123.3 (s), 121.8 und 120.1 (d), 116.5 (s), 111.3 und 111.2 (d), 88.7 und 88.4 (d), 62.8 (d), 61.4 und 58.4 (d), 55.8 (q), 50.0 (t), 47.9 (s), 45.9 (q), 36.9 (t), 32.0 und 31.7 (t)

Beispi I 113

[(±)-(4α,6α,8αR*)]-4α,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-1,11-dimethyl-6H-benzofuro[3a,3,2-f][2]benzazepin-12-carbonitril, 1-Methylepigalanthamin-12-carbonitril (Pi-19)



5

1-Methylepigalanthaminiumbromid wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung von Galanthaminiumderivaten hergestellt, wobei sich jedoch kein Niederschlag bildete. Die Reaktionslösung wurde daher zur Trockene eingedunstet, der verbleibende Rückstand in Ether aufgenommen, abgesaugt und gewaschen. Das verbleibende Rohprodukt wurde nach NMR-Analyse direkt in die folgende Reaktion eingesetzt.

10

500 mg (1.32 mmol)	1-Methylepigalanthaminiumbromid (LIII)
260 mg (3.96 mmol) = 3 eq.	Kaliumcyanid
50 ml	Wasser

15 Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie (CHCl₃ : MeOH = 9:1).

Ausbeute: 220 mg (0.67 mmol = 51% d. Th.) weißer Schaum

C₁₉H₂₂N₂O₃ [326.39]

20

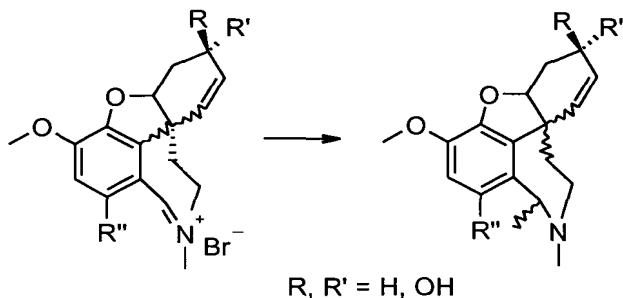
DC: R_f = 0.70/0.60 (Diastereomerengemisch; CHCl₃ : MeOH = 9:1)

¹H-NMR (Gemisch aus 2 Isomeren, 200 MHz, CDCl₃): δ 6.57 (s, 1 H), 6.26 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 5.82 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 4.94 und 4.82 (s, 1 H), 4.74-4.55 (m, 1 H), 4.50 und 4.45 (m, 1 H), 3.87 und 3.84 (s, 3 H), 3.55-3.32 (m, 1 H), 3.05-2.68 (m, 2 H), 2.58 und 2.57 (s, 3 H), 2.33 und 2.30 (s, 3 H), 2.23-2.07 (m, 1 H), 1.93-1.63 (m, 2 H); ¹³C-NMR (Gemisch aus 2 Isomeren, 50 MHz, CDCl₃): δ 146.0 (s), 145.8 (s), 144.5 (s), 144.1 (s), 135.0 (s), 133.0 (s), 132.2 (d), 131.7 (d), 129.5 (d), 128.5 (s), 127.6 (s), 127.1 (d), 122.4 (s), 122.2 (s), 116.4 (s), 114.8 (s), 113.9 (d), 113.8 (d), 88.5 (d), 88.4 (d), 63.0 (d), 62.6 (d), 57.2 (d), 56.4 (d), 56.0 (q), 55.8 (q), 50.7 (t), 50.0 (t), 48.4 (s), 47.3 (s), 46.7 (q), 36.9 (t), 34.1 (t), 31.7 (t), 19.8 (q), 18.8 (q)

30

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von 12-Methylgalanthaminderivaten

(Beispiel 114-117)



5

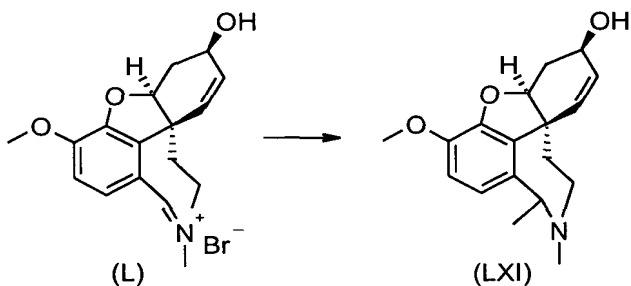
1 eq. Galanthaminiumderivat
2-4 eq. Methylmagnesiumiodid (3M in Diethylether)
20 ml abs. Diethylether / 1 g Galanthaminiumderivat

- 10 Das gesamte Grignardreagens wurde unter N₂-Atmosphäre vorgelegt und anschließend das feste Galanthaminiumderivat ohne Lösungsmittel zugegeben. Nach der jeweils angegebenen Zeit wurde Diethylether zugefügt und eine bestimmte Zeit gerührt, wobei sich die feste Masse auflöste. Dann wurde mit Wasser hydrolysiert, die Reaktionslösung mit konz. Ammoniak basisch gestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit gesättigter
- 15 Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen.

Beispiel 114

[4aS-(4aa,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11,12-dimethyl-6H-benzofuro[3a,3,2-f][2]benzazepin-6-ol, 12-Methylgalanthamin (Pi-4)

20



2.00 g (5.46 mmol)

Galanthaminiumbromid (L)

6.70 ml (20.2 mmol) = 3.7 eq.
40 ml

Methylmagnesiumiodid (3M in Diethylether)
abs. Diethylether

Nach 40 min wurde das Lösungsmittel zugegeben und 5 h gerührt, bevor hydrolysiert wurde.

5

Ausbeute: 760 mg (2.52 mmol = 46% d. Th.) hellgelber Schaum

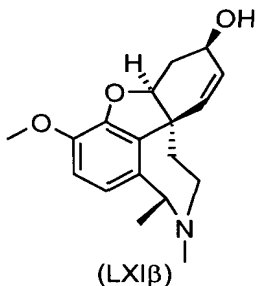
$C_{18}H_{23}NO_3$ [301.38]

10 DC: $R_f = 0.65$ ($CHCl_3$: MeOH = 9:1 + 1% NH_4OH)
M.p.: 46-48°C

1H -NMR (Gemisch aus 2 Isomeren, 200 MHz, $CDCl_3$): δ 6.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.8 H), 6.65 (s, 0.2 H), 6.64 (s, 0.2 H), 6.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.8 H), 6.13 (d, $J = 10.1$ Hz, 0.2 H), 6.07 (d, $J = 10.1$ Hz, 0.8 H), 5.94 (dd, $J = 10.1, 4.4$ Hz, 1 H), 4.54 (bs, 1 H), 4.26 (q, $J = 7.0$ Hz, 0.2 H), 4.08 (t, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 3.88 (q, $J = 7.4$ Hz, 0.8 H), 3.80 (s, 0.6 H), 3.78 (s, 2.4 H), 3.62 (ddd, $J = 14.6, 13.2, 1.0$ Hz, 0.8 H), 3.45 (d, 14.2 Hz, 0.2 H), 3.12 (dt, $J = 14.8, 3.3$ Hz, 0.2 H), 2.85 (td, $J = 15.5, 3.5$ Hz, 0.8 H), 2.76 (bs, 1 H), 2.63 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.16 (d, $J = 2.7$ Hz, 0.2 H), 1.98 (dt, $J = 15.5, 2.3$ Hz, 0.8 H), 1.95 (dd, $J = 15.5, 2.3$ Hz, 0.2 H), 1.51 (d, $J = 7.3$ Hz, 2.4 H), 1.47 (d, $J = 7.3$ Hz, 0.6 H); ^{13}C -NMR (Gemisch aus 2 Isomeren, 50 MHz, $CDCl_3$): δ 146.1 und 145.6 (s), 143.8 und 143.4 (s), 134.9 und 132.6 (s), 132.4 und 131.3 (s), 129.3 (d), 127.6 und 127.3 (d), 126.9 (d), 122.0 und 119.9 (d), 111.5 und 110.8 (d), 88.6 und 88.5 (d), 64.0 (d), 61.9 und 61.6 (d), 58.3 und 55.7 (q), 48.8 (s), 44.1 (t), 41.3 (q), 31.5 und 31.0 (t), 29.9 und 29.7 (t), 21.8 und 17.5 (q)

25 **Beispiel 115**

[4aS-(4a?,6?,8aR*,12R*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11,12-dimethyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, (=12-Methylgalanthamin); (Hauptisomer)



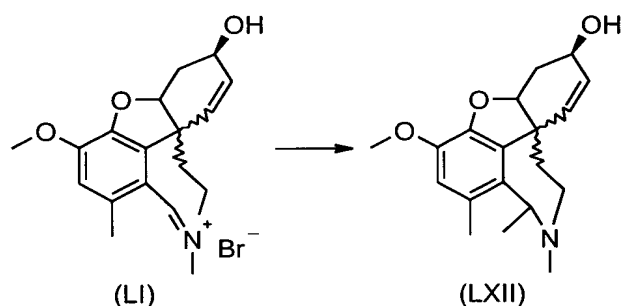
30

Das Isomerengemisch wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (CHCl_3 : MeOH = 9:1 + 1% NH_4OH), wobei ein reines Isomer erhalten werden konnte.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 6.66 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.57 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.07 (d, J = 10.1 Hz, 1 H), 5.94 (dd, J = 10.1, 4.4 Hz, 1 H), 4.54 (bs, 1 H), 4.08 (t, J = 4.4 Hz, 1 H), 3.88 (q, J = 7.4 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.62 (dd, J = 14.6, 13.2 Hz, 1 H), 2.85 (td, J = 15.5, 3.5 Hz, 1 H), 2.63 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.11 (dt, J = 13.3, 2.4 Hz, 1 H), 1.95 (ddd, J = 16.5, 5.0, 1.8 Hz, 1 H), 1.51 (d, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.47 (dd, J = 13.3 Hz, 1 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 146.2 (s), 143.5 (s), 135.1 (s), 131.4 (s), 129.4 (d), 127.4 (d), 122.2 (d), 111.6 (d), 88.8 (d), 64.0 (d), 61.8 (d), 55.8 (q), 48.9 (s), 44.2 (t), 41.5 (q), 31.7 (t), 29.8 (t), 21.9 (q)

B ispiel 116

[(\pm)-(4 α ,6 β ,8 α R*)]-4 α ,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-6H-1,11,12-trimethyl-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, 1,12-Dimethylgalanthamin (Pi-21)



500 mg (1.31 mmol)

1.00 ml (3.00 mmol) = 2.3 eq.

15 ml

1-Methylgalanthaminiumbromid (LI)

Methylmagnesiumiodid (3M in Diethylether)

absoluter Diethylether

Während der Eduktzugabe wurden 5 ml Diethylether zugefügt, um das Reaktionsgemisch rührbar zu halten. Nach Ende der Eduktzugabe (30 min) wurden weitere 10 ml Diethylether zugegeben. Nach 2.5 Stunden wurde das Reaktionsgemisch hydrolysiert.

Ausbeute: 73 mg (0.23 mmol = 18% d. Th.)

$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ [315.41]

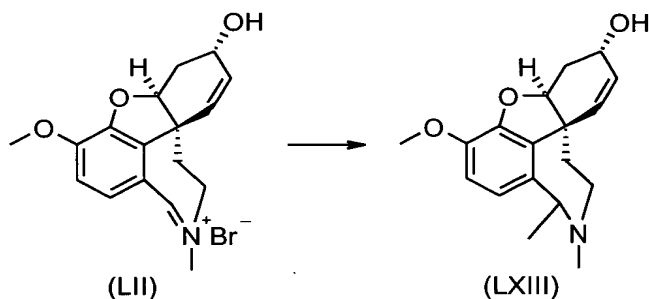
DC: $R_f = 0.50$ ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{NH}_4\text{OH}$)

M.p.: 45-50°C

5 $^1\text{H-NMR}$ (Gemisch aus 2 Isomeren, 200 MHz, CDCl_3): δ 6.57 (s, 1 H), 6.06 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 5.95 (dd, $J = 10.2, 4.5$ Hz, 1 H), 4.59-4.44 (m, 1 H), 4.17-4.03 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.75-3.55 (m, 1 H), 2.97-2.77 (m, 1 H), 2.73-2.55 (m, 1 H), 2.51 (s, 0.5 H), 2.46 (s, 2.5 H), 2.25 (s, 3 H), 2.15-1.87 (m, 2 H), 1.51 (d, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.30-1.18 (m, 1 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (Gemisch aus 2 Isomeren, 50 MHz, CDCl_3): δ 144.7 (s), 142.9 (s), 132.5 und 131.7 (s), 130.4 und 129.0 (s), 129.3 (d), 127.8 und 126.8 (s), 127.5 (d), 114.3 und 114.0 (d), 88.7 und 88.4 (d), 62.2 und 61.8 (d), 59.3 und 58.8 (d), 56.0 und 55.8 (q), 49.4 und 48.4 (s), 44.3 (t), 41.5 (q), 31.7 (t), 29.9 (t), 19.7 und 19.2 (q), 18.8 (q)

B ispiel 117

15 **[4aS-(4aa,6a,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11,12-dimethyl-6H-benzofuro[3a,3,2-f][2]benzazepin-6-ol, 12-Methylepigalanthamin (Pi-22)**



300 mg (0.82 mmol) Epigalanthaminiumbromid (LII)
 20 1.00 ml (3.00 mmol) = 3.70 eq. Methylmagnesiumiodid (3M in Diethylether)

Das Grignardreagens wurde über 30 min zugegeben, anschließend 5 ml Ether zugefügt. Nach 20 min wurden weitere 15 ml Ether zugegeben und nach 3 h hydrolysiert.

25 Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$).

Ausbeute: 60 mg (0.20 mmol = 24% d. Th.)

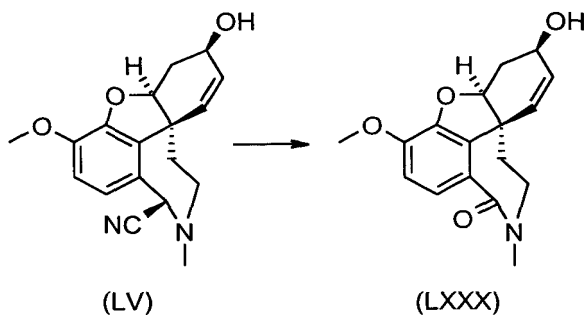
$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ [301.39]

DC: $R_f = 0.78$ ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{NH}_4\text{OH}$)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 6.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 6.53 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 6.04 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 5.76 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 4.70-4.57 (m, 1 H), 4.54 (bs, 1 H), 3.93-3.82 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.61 (t, $J = 13.6$ Hz, 1 H), 2.94-2.67 (m, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.20 (td, $J = 13.2, 2.4$ Hz, 1 H), 1.69 (ddd, $J = 13.6, 10.6, 2.0$ Hz, 1 H), 1.52 (d, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.59-1.44 (m, 1 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 147.0 (s), 143.2 (s), 134.5 (s), 131.3 (d), 131.1 (s), 128.9 (d), 121.5 (d), 111.2 (d), 88.6 (d), 64.1 (d), 62.7 (d), 55.6 (q), 48.6 (s), 44.4 (t), 41.2 (q), 32.0 (t + t), 21.8 (q)

B ispiel 118

[4 α S-(4 α α ,6 β ,8 α R*)]-4 α ,5,9,10-Tetrahydro-6-hydroxy-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3 α ,3,2-f][2]benzazepin-12(11H)-on (MH-128)



200 mg (0.64 mmol)	Galanthamin-12-carbonitril (LV)
0.64 ml (0.64 mmol)	Natriumtrimethylsilanolat (1 M in CH_2Cl_2)
5 ml	absolutes Tetrahydrofuran

Die Edukte wurden unter N_2 -Atmosphäre bei Raumtemperatur 72 h gerührt, wobei sich ein Niederschlag bildete, der abgesaugt, mit Tetrahydrofuran gewaschen und getrocknet wurde.

Ausbeute: 177 mg (0.59 mmol = 92% d. Th.) hellgelbes Pulver

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ [301.35]

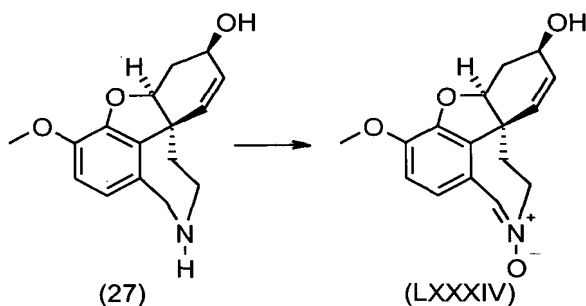
DC: $R_f = 0.65$ ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$)

M.p.: 251-255°C

- ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 6.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 5.87 (dd, *J* = 9.8, 5.3 Hz, 1 H), 5.53 (d, *J* = 9.8 Hz, 1 H), 4.74 (bs, 1 H), 4.13 (dt, *J* = 10.1, 4.8 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.80 (dt, *J* = 14.1, 2.1 Hz, 1 H), 3.25-3.16 (m, 1 H), 3.19 (s, 3 H), 2.71 (dt, *J* = 15.7, 1.7 Hz, 1 H), 2.31 (dt, *J* = 14.1, 3.9 Hz, 1 H), 2.06 (ddd, *J* = 15.7, 5.0, 2.3 Hz, 1 H), 1.83 (dt, *J* = 14.6, 2.5 Hz, 1 H); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 168.3 (s), 146.9 (s), 145.1 (s), 131.7 (s), 131.6 (d), 125.2 (d), 124.4 (d), 123.4 (s), 111.9 (d), 89.2 (d), 61.0 (d), 55.8 (q), 49.5 (t), 48.0 (s), 38.3 (t), 34.9 (q), 29.3 (t)

B ispiel 119

- 10 **[4a*S*-(4aα,6β,8a*R**)]-4a,5,9,10-Tetrahydro-3-methoxy-6*H*-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, 11-oxid (MH-142)**



- 15 4.25 g (15.55 mmol) Demethylgalanthamin (27)
 85 mg (0.77 mmol) = 5% Selendioxid
 70 ml 10% wäßrige H₂O₂-Lösung (35%) in Aceton
 (Oxidationslösung)
- 20 Demethylgalanthamin wurde unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit in der Oxidationslösung gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann wurde SeO₂ zugegeben und zuerst 20 min bei 0°C und dann 4 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei ein weißer Niederschlag ausfiel, der abgesaugt, mit Aceton gewaschen und getrocknet wurde. Das Filtrat wurde mit Wasser versetzt, das Aceton im Vakuum abdestilliert und die verbleibende wäßrige Phase mit Methylenchlorid extrahiert. Die
- 25 gesammelten organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Der ölige Rückstand wurde in Aceton aufgenommen, wobei ein Niederschlag ausfiel, der als zweite Fraktion gewonnen werden konnte. Durch wiederholtes Einengen des Filtrats und Aufnehmen in Aceton konnten weitere Fraktionen gewonnen werden.

Ausbeute: 3.53 g (12.29 mmol = 79% d. Th.) weißes Pulver

$C_{16}H_{17}NO_4$ [287.31]

5

DC: $R_f = 0.42$ ($CHCl_3$: MeOH = 9:1 + 1% konz. NH_4OH)

M.p.: 232-233°C ($CHCl_3$); ab 215°C Abgabe einer Flüssigkeit

$C_{16}H_{17}NO_4 \times 0.2 H_2O$ [290.91]

10		% C	% H	% N
	berechnet	66.06	6.03	4.81
	gefunden	66.11	6.05	4.73

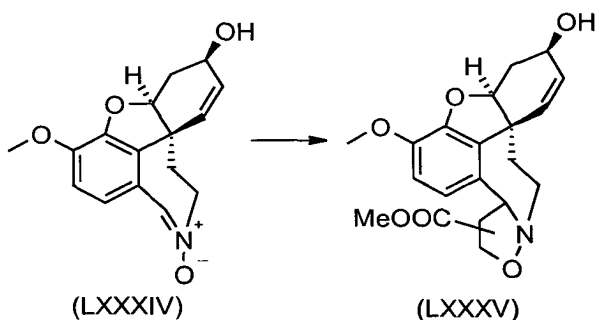
1H -NMR (200 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7.82 (s, 1 H), 6.90 (s, 2 H), 5.81 (dd, $J = 10.1, 4.4$ Hz, 1 H), 5.54 (d, $J = 10.1$ Hz, 1 H), 4.64 (bs, 1 H), 4.36 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 4.14-4.02 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 2.39-1.99 (m, 4 H); ^{13}C -NMR (50 MHz, $DMSO-d_6$): δ 146.1 (s), 144.6 (s), 134.6 (d), 131.8 (s), 128.3 (d), 127.6 (d), 122.4 (d), 118.3 (s), 112.6 (d), 86.7 (d), 61.8 (d), 59.1 (t), 55.7 (q), 45.3 (s), 34.2 (t), 29.7 (t)

15

B ispiel 119

20

[4aS-(4a α ,6 β ,8aR*)]-4a,5,9,10,13,14a-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H,14H-benzofuro[3a,3,2-ef]isoxazolo[3,2-a][2]benzazepin-13(bzw. 14)-carbonsäure, methylester (MH-143)



25

175 mg (0.61 mmol)

0.05 ml (0.61 mmol)

6 ml

Galanthaminnitron (LXXXIV)

Acrylsäuremethylester

absolutes Toluol

Die Reagenzien wurden 48 h unter Argon-Atmosphäre auf Rückfluß erhitzt, dann das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (CHCl₃ : MeOH = 9:1 + 1% konz. NH₄OH).

5 Ausbeute: 225 mg (0.60 mmol = 99% d. Th.) hellbraunes, glasartig erstarrendes Öl

C₂₀H₂₃NO₆ [373.40]

DC: R_f = 0.74 (CHCl₃ : MeOH = 9:1 + 1% konz. NH₄OH)

10

C₂₀H₂₃NO₆ x 0.5 H₂O [382.40]

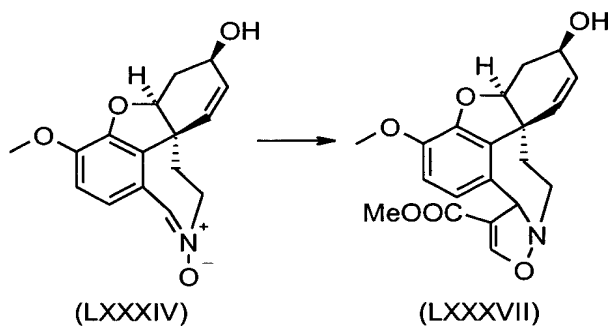
	% C	% H	% N
berechnet	62.82	6.33	3.66
gefunden	62.88	6.17	3.65

15

Gemisch aus Stereo- und Regioisomeren. Die genauere Behandlung der Spektren findet sich in Kapitel 2.2, Strukturaufklärungen

B ispiel 120

20 **[4aS-(4a α ,6 β ,8aR*,14aS*)]-4a,5,9,10-Tetrahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H,14aH-benzofuro[3a,3,2-ef]isoxazolo[3,2-a][2]benzazepin-14-carbonsäure, methylester (MH-145)**



25	200 mg (0.70 mmol) 0.06 ml (0.70 mmol) 5 ml	Galanthaminnitron (LXXXIV) Acetylenecarbonsäuremethylester (Propiolsäuremethylester) absolutes Toluol
----	---	---

Die Reagenzien wurden 10 min unter Argon-Atmosphäre auf Rückfluß erhitzt, wobei sich die

Lösung schon beim Aufwärmen orange färbte, dann das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$). Der ölige Rückstand wurde aus Ethanol auskristallisiert, wobei gelbe Nadeln gewonnen werden konnten.

5 Ausbeute: 261 mg (0.70 mmol = 100% d. Th.) hellgelbe Nadeln

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_6$ [371.39]

DC: $R_f = 0.73$ ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$)

10 M.p.: 151-154°C

	% C	% H	% N
berechnet	64.68	5.70	3.77
gefunden	64.59	5.89	3.67

15

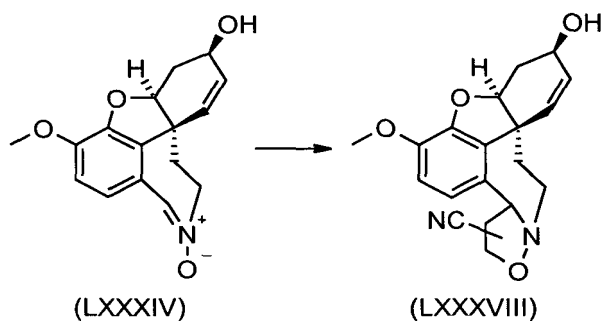
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7.54 (s, 1 H), 6.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.96-5.77 (m, 2 H), 5.67 (s, 1 H), 4.55 (bs, 1 H), 4.10 (bs, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 3.59 (ddd, $J = 14.3, 6.8, 3.8$ Hz, 1 H), 3.30 (ddd, $J = 12.9, 9.3, 3.4$ Hz, 1 H), 2.64 (dd, $J = 15.7, 3.7$ Hz, 1 H), 2.15 (td, $J = 7.7, 3.4$ Hz, 1 H), 2.01 (ddd, $J = 15.6, 5.3, 1.9$ Hz, 1 H), 1.54 (ddd, $J = 15.6, 6.7, 3.5$ Hz, 2 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 163.9 (s), 154.6 (d), 146.8 (s), 145.1 (s), 133.3 (s), 130.3 (d), 126.9 (d), 125.3 (s), 123.3 (d), 111.3 (d), 109.9 (s), 89.1 (d), 68.7 (d), 61.4 (d), 55.8 (q), 52.4 (t), 51.4 (q), 47.2 (s), 29.2 (t), 28.0 (t)

20

Beispiel 121

[4aS-(4a α ,6 β ,8aR*)]-4a,5,9,10,13,14a-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H,14H-

25 **benzofuro[3a,3,2-ef]isoxazolo[3,2-a][2]benzazepin-13(bzw. 14)-carbonitril (MH-146)**



200 mg (0.70 mmol)

Galanthaminnitron (LXXXIV)

0.05 ml (0.70 mmol) Acrylnitril
5 ml absolutes Toluol

Die Reagenzien wurden 2 h unter Argon-Atmosphäre auf Rückfluß erhitzt, dann das
5 Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt
(CHCl₃ : MeOH = 9:1).

Ausbeute: 230 mg (0.68 mmol = 97% d. Th.) hellgelbes Öl

10 C₁₉H₂₀N₂O₄ [340.38]

DC: R_f = 0.74 (CHCl₃ : MeOH = 9:1)

C₁₉H₂₀N₂O₄ x 0.2 H₂O [343.98]

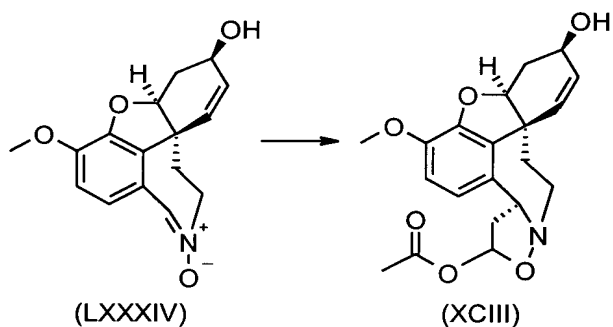
15	% C	% H	% N
berechnet	66.34	5.98	8.14
gefunden	66.22	6.03	7.86

Gemisch aus 4 Stereo- und Regioisomeren. Die genauere Behandlung der Spektren findet sich in
20 Kapitel 2.2, Strukturaufklärungen

B ispiel 122

**[4aS-(4a α ,6 β ,8aR*,14aS*)]-4a,5,9,10,13,14a-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H,14aH-
b nzofuro[3a,3,2-ef]isoxazolo[3,2-a][2]benzazepin-6,13-diol, 13-acetat (MH-153)**

25



200 mg (0.70 mmol) Galanthaminnitron (LXXXIV)
0.24 ml (2.10 mmol) = 4 eq. Essigsäurevinylester

5 ml

absolutes Toluol

Die Reagenzien wurden 4 Tage unter N₂-Atmosphäre auf Rückfluß erhitzt, wobei jeden Tag 1 eq. Essigsäurevinylester zugegeben wurde. Dann wurde das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (CHCl₃ : MeOH = 9:1). Das gereinigte Öl wurde aus Methanol kristallisiert.

Ausbeute: 256 mg (0.69 mmol = 98% d. Th.) beige Kristalle

10 C₂₀H₂₃NO₆ [373.41]

DC: R_f = 0.70 (CHCl₃ : MeOH = 9:1)

M.p.: 132-134°C

15 C₂₀H₂₃NO₆ x 0.6 H₂O [384.21]

	% C	% H	% N
berechnet	62.52	6.35	3.65
gefunden	62.59	6.12	3.61

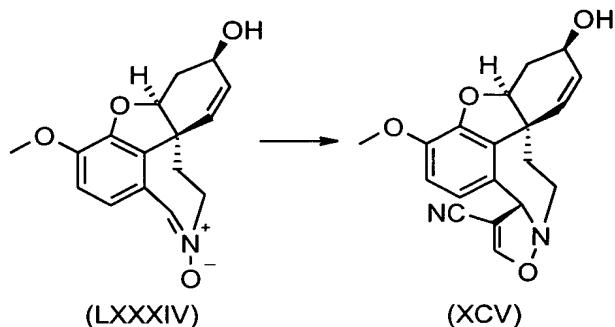
20

¹H-NMR (Gemisch aus 2 Isomeren, 200 MHz, CDCl₃): δ 6.76 und 6.73 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.68 und 6.60 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 6.36 (d, J = 4.1 Hz, 1 H), 6.30 (d, J = 10.6 Hz, 1 H), 6.08-5.91 (m, 1 H), 4.60 und 4.50 (bs, 1 H), 4.32 (dd, J = 11.3, 5.6 Hz, 1 H), 4.13 (bs, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.80 (dd, J = 19.1, 9.8 Hz, 1 H), 3.22 (ddd, J = 10.0, 6.8, 2.8 Hz, 1 H), 2.92 (dd, J = 12.3, 5.8 Hz, 1 H), 2.78-2.57 (m, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 2.07-1.79 (m, 2 H); ¹³C-NMR (Gemisch aus 2 Isomeren, 50 MHz, CDCl₃): δ 169.6 (s), 145.8 (s), 143.8 (s), 134.1 (s), 129.8 (d), 128.0 und 127.7 (d), 127.0 (s), 118.7 und 118.5 (d), 111.4 und 110.9 (d), 95.3 und 94.5 (d), 88.7 und 88.2 (d), 61.4 (d + d), 55.7 und 55.5 (q), 54.5 (t), 47.3 (s), 41.7 (t), 29.7 (t), 29.3 (t), 21.0 und 20.9 (q)

25

30 **Beispiel 123**

[4aS-(4a α ,6 β ,8aR*,14aS*)]-4a,5,9,10-Tetrahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H,14aH-benzofuro[3a,3,2-ef]isoxazolo[3,2-a][2]benzazepin-14-carbonitril (MH-159)



500 mg (1.74 mmol) Galanthaminnitron (LXXXIV)
 90 mg (1.74 mmol) Acetylenecarbonitril
 10 ml absolutes Toluol

Die Reagenzien wurden 7 Tage unter Argon-Atmosphäre bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich die Lösung gelb färbte, dann das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wurde aus Methanol kristallisiert, abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Das Filtrat wurde eingedampft und aus dem Rückstand säulenchromatographisch ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$) eine 2. Produktfraktion gewonnen.

Ausbeute: 570 mg (1.68 mmol = 97% d. Th.) farblose Kristalle

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ [338.37]

DC: $R_f = 0.60$ ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$)

M.p.: 137-139°C

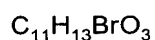
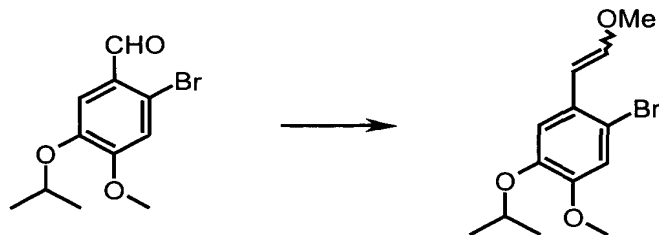
	% C	% H	% N
berechnet	67.45	5.36	8.28
gefunden	67.17	5.41	8.19

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 6.76 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 5.98 (s, 2 H), 5.54 (s, 1 H), 4.52 (bs, 1 H), 4.11 (bs, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.75-3.59 (m, 1 H), 3.42-3.25 (m, 1 H), 2.64 (dd, $J = 15.9, 3.2$ Hz, 1 H), 2.44 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H), 2.11-1.94 (m, 2 H), 1.71-1.52 (m, 1 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 156.5 (d), 147.1 (s), 145.5 (s), 132.7 (s), 129.6 (d), 127.9 (d), 123.8 (s), 120.8 (d), 114.0 (s), 111.7 (d), 88.9 (d), 88.6 (s), 68.4 (d), 61.3 (d), 55.9 (q), 52.5 (t), 47.2 (s), 29.3 (t), 28.3 (t)

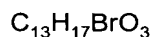
Beispi I 125:

Schritt 1:

1-Brom-5-methoxy-2-(2-methoxy-1-methylethoxy)benzaldehyd



273.14 g/mol



301.18 g/mol

5

Zu einer Suspension von (Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (50.0 g, 152 mmol) in absolutem THF (330 ml) wird unter Eiskühlung Kaliumtertiärbutoxat (20.5 g, 183 mmol) zugegeben. Nach 15 min wird portionweise 2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)benzaldehyd (33.1 g, 121 mmol) zugegeben.

10

Nach 15 min wird der nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltene Rückstand zwischen Wasser (300 ml) und Ether (300 ml) verteilt. Die organische Phase wird getrocknet (Natriumsulfat), filtriert und der nach Eindampfen erhaltene Rückstand (37.3 g) mittels MPLC (Petrolether:Essigsäureethylester = 2 : 1, Fluß 70 ml/min) gereinigt. Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (32.5 g, 85%).
Schmelzpunkt: 43-45°C

DC: Petrolether : Essigsäureethylester = 2 : 1 R_f = 0.75

¹H: NMR (CDCl₃) δ 7.00 (s, 1H); 6.90 (s, 1H), 6.83 (d, J = 12.7 Hz, 1H_{trans}), 6.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H_{cis}), 5.98 (d, J = 12.7 Hz, 1H_{trans}), 5.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H_{cis}), 4.49 (Septett, J = 6.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (s, 3H_{trans}), 3.70 (s, 3H_{cis}), 1.35 (d, J = 6.4 Hz, 6H);

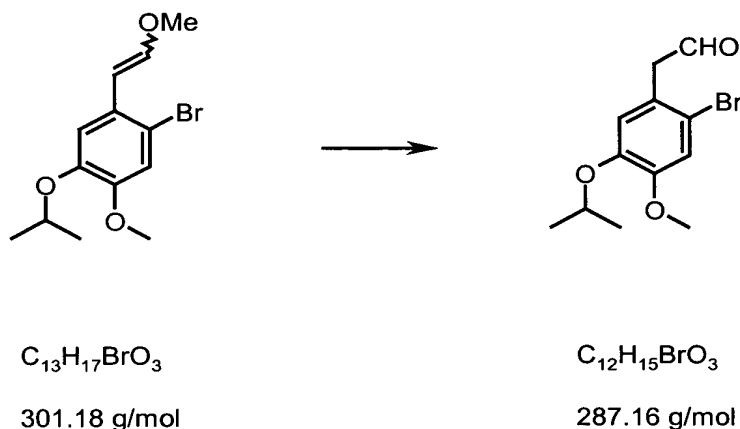
20

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 149.2 und 149.6 (s), 147.6 und 148.9 (s), 146.0 und 146.7 (d), 127.5 und 128.4 (s), 115.7 und 117.2 (d), 113.6 und 116.2 (d), 113.3 und 113.7 (s), 103.8 und 104.2 (d), 71.5 und 71.9 (d), 56.1 und 56.4 (q), 56.0 und 60.6 (q), 21.9 und 22.0 (q)

25

Schritt 2:

2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)benzaldehyd



1-Brom-5-methoxy-2-(2-methoxyethen-1-yl)-4-(1-methylethoxy)benzol (20.0 g, 66.4 mmol) werden in Tetrahydrofuran (250 ml) /2N HCl (10 ml) drei Stunden bei Siedetemperatur gerührt.

5

Nach Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand zwischen Wasser (200 ml) und Ether (200 ml) verteilt, die wäßrige Phase mit Ether (3 x 100 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (4 x 150 ml), gesättigter

10 Natriumhydrogencarbonatlösung (2 x 200 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 200 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle) und filtriert. Nach Eindampfen erhält man das Produkt als gelbes Öl (18.7 g, 98%).

DC: Petrolether : Essigsäureethylester = 4 : 1 R_f = 0.77

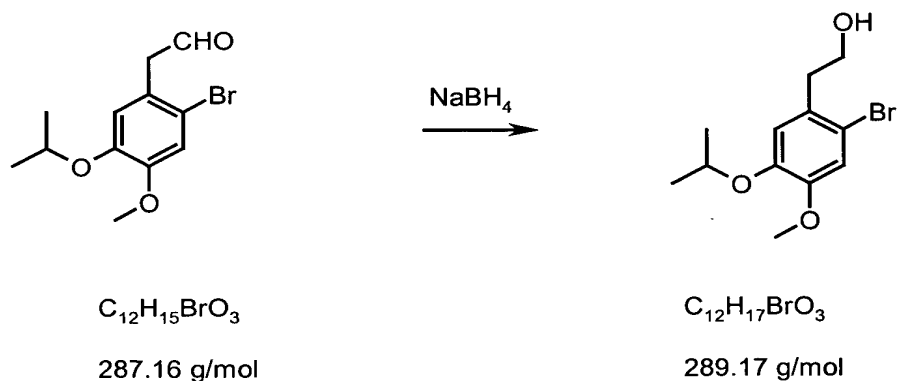
^1H : NMR (CDCl_3) δ 9.71 (t, J = 1.71 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.49 (Septett, J = 6.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.73 (d, J = 1.71 Hz, 2H), 1.35 (d, J = 6.4 Hz, 6H);

15 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 191.8 (d), 146.6 (s), 145.1 (s), 125.4 (s), 118.1 (s), 115.8 (d), 113.7 (d), 71.5 (d), 56.4 (q), 49.8 (t), 21.8 (q)

Schritt 3:

2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)benzolethanol

20



2-Brom-5-(1-methylethoxy)-4-methoxybenzylaldehyd (2.60 g, 9.05 mmol) werden bei 15°C innerhalb von 30 min zu einer Suspension von Natriumborhydrid (0.341 g, 9.05 mmol) in absolutem Ethanol (40 ml) zugegeben und zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt.

- 5 Der Ethanol wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand zwischen gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (200 ml) und Ether (200 ml) verteilt. Die wässrige Phase wird mit Ether (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 x 200 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 200 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle) getrocknet und filtriert. Nach Eindampfen erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (2.60 g, 99%).

DC: PE : EE = 9 : 1, 0.25

^1H NMR (CDCl_3) δ 6.98 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.47 (Septett, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.82 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.90 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.32 (d, $J = 7.3$ Hz, 6H);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 149.7 (s), 146.4 (s), 129.6 (s), 118.5 (d), 116.3 (d), 114.8 (s), 71.8 (d), 62.2 (t), 56.1 (q), 38.8 (t), 21.9 (q)

MT-163 JOS 1682

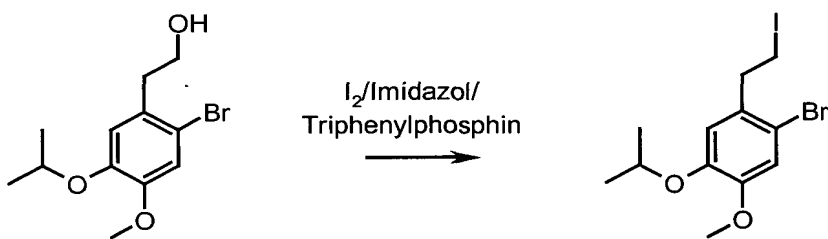
$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BrO}_3$

Berechnet: C, 49.84; H, 5.93

20 Gefunden: C, 49.69; H, 5.79

Schritt 4:

1-Brom-2-(2-iodethyl)-5-methoxy-4-(1-methylethoxy)benzol



$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BrO}_3$

289.17 g/mol

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BrIO}_2$

399.07 g/mol

25

Triphenylphosphin (24.7 g, 94.0 mmol), Imidazol (12.8 g, 188.0 mmol) und Iod (23.06 g, 90.9 mmol) werden in absolutem CH_2Cl_2 (150 ml) eine Stunde bei 15°C gerührt.

- 30 2-Brom-5-(1-methylethoxy)-4-methoxybenzoethanol (18.0 g, 62.2 mmol) in absolutem CH_2Cl_2

(100 ml) werden bei dieser Temperatur innerhalb von 10 min zugetropft und das Gemisch zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Das Gemisch wird filtriert und das Filtrat mit Wasser (1 x 200 ml) gewaschen. Die wässrige Phase

- 5 wird mit CH_2Cl_2 (2 x 50 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Natriumthiosulfatlösung (1 x 200 ml), Wasser (1 x 200 ml), Kupfersulfatlösung (1 x 200 ml), Wasser (1 x 200 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 200 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

- 10 Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (1000 g Kieselgel/Petrolether : Essigsäureethylester = 96 : 4) erhält man das Produkt in Form farbloser Nadeln (19.0 g, 77%).
 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.00 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.49 (Septett, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.39-3.24 (m, 2H), 3.24-3.09 (m, 2H), 1.36 (d, $J = 7.3$ Hz, 6H);
 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 150.0 (s), 146.5 (s), 131.7 (s), 118.0 (d), 116.3 (d), 114.3 (s), 71.8 (d), 56.1 (q),
15 40.0 (t), 22.0 (q), 4.2 (t)

MT-164 JOS 1704

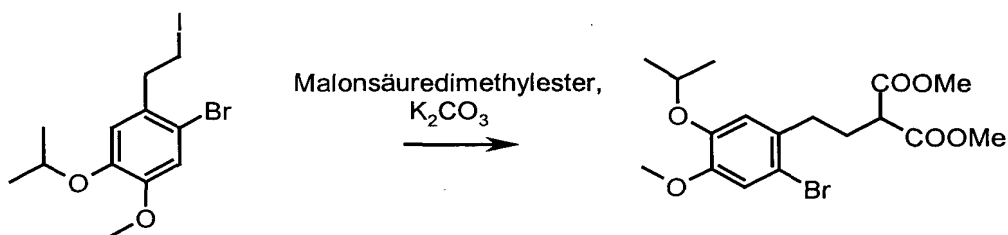
$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BrIO}_2$

Berechnet: C, 36.12; H, 4.04

- 20 Gefunden: C, 36.38; H, 3.91

Schritt 5:

2-[2-[2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)phenyl]ethyl]propandisäuredimethylester



$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BrIO}_2$

399.07 g/mol

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{BrO}_6$

403.27 g/mol

25

1-Brom-2-(2-iodoethyl)-4-(1-methylethoxy)-5-methoxybenzol (18.0 g, 45.1 mmol), Kaliumcarbonat (32.0 g, 321 mmol, wasserfrei, frisch vermahlen) und Malonsäuredimethylester (50.0 g, 378 mmol) werden in absolutem DMF (200 ml) 12 Stunden bei 80°C gerührt.

30

Das Gemisch wird filtriert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand zwischen Wasser (300 ml) und Ether (300 ml) verteilt. Die wäßrige Phase wird mit Ether (3 x 50 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (4 x 150 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 200 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert, der nach

5 Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rückstand durch Destillation von überschüssigem Malonester befreit (160°C/15 mbar) und mittels Kugelrohrdestillation (170°C/0,06 mbar) gereinigt, wodurch man das Produkt als farbloses Öl erhält (18.9 g, 72%).

^1H : NMR (CDCl_3) δ 6.99 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.49 (Septett, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 3.39 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.68 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.18 (q, $J = 7.9$ Hz, 2H), 1.34 d, $J = 6.3$ Hz, 6H);

10 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 169.6 (s), 149.7 (s), 146.6 (s), 131.7 (s), 117.8 (d), 116.3 (d), 114.6 (s), 71.8 (d), 56.2 (q), 52.5 (q), 50.9 (d), 33.1 (t), 29.0 (t), 22.0 (q)

MT-165 JOS 1771

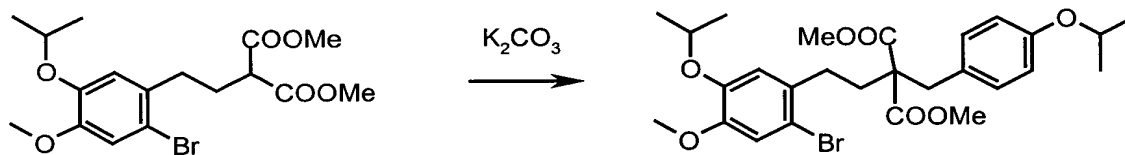
$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{BrO}_6$

15 Berechnet: C, 50.63; H, 5.75

Gefunden: C, 50.87; H, 5.62

Schritt 6:

20 **2-[2-[2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)phenyl]ethyl]-2-[4-(1-methylethoxy)phenylmethyl]propandisäuredimethylester**



$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{BrO}_6$

403.27 g/mol

$\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{BrO}_7$

551.48 g/mol

1-Brom-2-(2-iodoethyl)-4-(1-methylethoxy)-5-methoxybenzol (18.0 g, 45.1 mmol), Kaliumcarbonat (32.0 g, 321 mmol, wasserfrei, frisch vermahlen) und (50.0 g, 378.4 mmol) Malonsäuredimethylester werden (200 ml) wasserfreiem DMF 12 Stunden bei 80°C gerührt.

Das Gemisch wird filtriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand zwischen 300 ml Wasser und 300 ml Ether verteilt. Die wäßrige Phase wird dreimal mit je 50 ml extrahiert, die vereinigten organischen Phasen viermal mit je 150 ml Wasser und einmal mit 200 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat/Aktivkohle getrocknet, filtriert und das

Lösungsmittel abgezogen. Überschüssiger Malonsäuredimethylester wird durch Destillation (160°C/15 mbar) abgetrennt und der Rückstand mittels Kugelrohrdestillation (170°C/0.06 mbar) gereinigt, wodurch man das Produkt in Form eines farblosen Öls erhält (18.9 g, 72%).

5 MT-166 JOS 1694

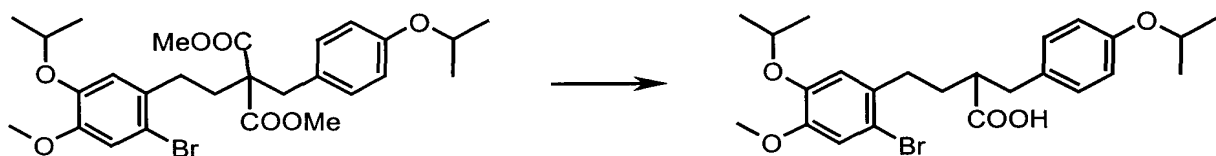
$C_{27}H_{35}BrO_7$

Berechnet: C, 58.81; H, 6.40

Gefunden: C, 59.03; H, 6.24

10 **Schritt 7:**

4-[2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)]- α -[4-(1-methylethoxy)-phenylmethyl]benzolbutansäure



$C_{27}H_{35}BrO_7$

551.48 g/mol

$C_{24}H_{31}BrO_5$

479.42 g/mol

15

2-[2-[2-Brom-5-(1-methylethoxy)-4-methoxyphenyl]ethyl]-2-[4-(1-methylethoxy)phenylmethyl]propandisäuredimethylester (18.1 g, 32.8 mmol) und Kaliumhydroxid (17.5 g, 312 mmol) werden in einem Gemisch aus Ethanol (100 ml) und Wasser (20 ml) 12 Stunden bei Siedetemperatur gerührt.

20

Das Reaktionsgemisch wird mit konzentrierter Salzsäure bis auf einen pH von 1 angesäuert und eine Stunde unter Rückfluß gehalten.

25

Der nach Entfernen des Lösungsmittels verbliebene Rückstand wird zwischen Wasser (250 ml) und Ether (250 ml) verteilt. Die wäßrige Phase wird mit Ether (2 x 100 ml) extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen mit Wasser neutralgewaschen, mit gesättigter Kochsalzlösung (150 ml) gewaschen und getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle). Der nach Entfernen des Lösungsmittels verbliebene Rückstand wird im Kugelrohr 30 min bei 160°C am Hochvakuum decarboxyliert und anschließend bei 210°C/0.008 mbar destilliert. Auf diese Weise wird das

30

Produkt in Form farbloser Kristalle (13.3 g, 84%) erhalten.

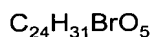
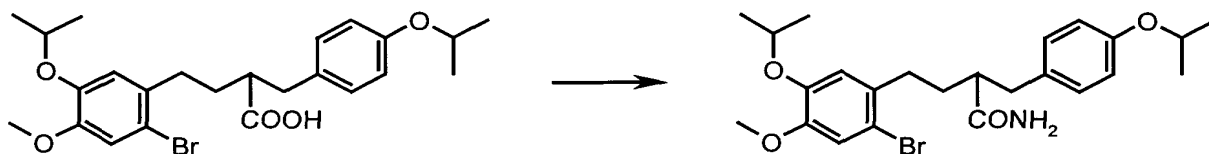
1H : NMR ($CDCl_3$) δ 7.04 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.80 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.60-4.39

(m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.09-2.58 (m, 5H), 2.09-1.72 (m, 2H), 1.43-1.29 (m, 1H);

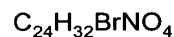
^{13}C NMR (CDCl_3): 181.0 (s), 156.2 (s), 149.3 (s), 146.3 (s), 132.3 (s), 130.7 (s), 129.6 (d), 117.6 (d), 116.1 (d), 115.7 (d), 114.3 (s), 71.6 (d), 69.6 (d), 55.9 (q), 46.7 (d), 37.0 (t), 33.1 (t), 317 (t), 21.8 (q).

5 **Schritt 8:**

4-[2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)]- α -[4-(1-methylethoxy)-phenylmethyl]benzolbutansäureamid



479.42 g/mol



478.43 g/mol

10

Zu 4-[2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)]- α -[4-(1-methylethoxy)-

phenylmethyl]benzolbutansäure (24.0 g, 50.1 mmol) in absolutem CH_2Cl_2 (200 ml) wird Oxalsäuredichlorid (15 ml) bei 0°C innerhalb von 15 min zugetropft und das Gemisch zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt.

15

Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in absolutem THF (100 ml) aufgenommen und bei 0°C zwei Stunden lang Ammoniak eingeleitet. Das Gemisch wird eine Stunde bei 0°C gerührt und auf Wasser (1000 ml) gegossen.

20 Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und mit Wasser (4 x 500 ml) digeriert. Auf diese Art wird das Produkt in Form farbloser Kristalle (19.9 g, 83%) erhalten.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.04 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.72 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.00 (b, 1H), 5.55 (b, 1H), 4.60-4.30 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.96-2.52 (m, 4H), 2.51-2.28 (m, 1H), 2.03-1.60 (m, 2H), 1.36-1.20 (m, 12H);

25 ^{13}C NMR (CDCl_3): 1774. (s), 156.2 (s), 149.2 (s), 146.4 (s), 132.7 (s), 131.1 (d), 129.7 (d), 117.5 (s), 116.1 (d), 115.7 (d), 114.4 (d), 71.6 (d), 69.6 (d), 56.0 (q), 48.6 (d), 38.0 (t), 33.3 (t), 32.5 (t), 21.9 (q).

MT-168 JOS 1770

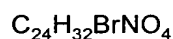
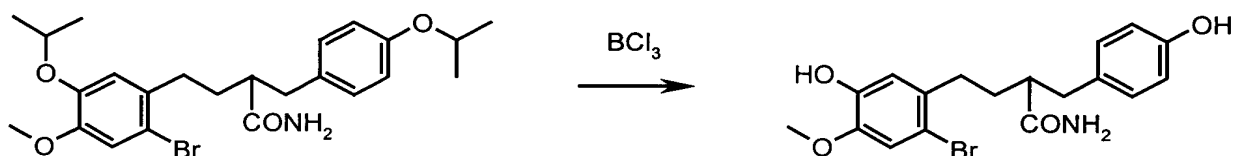
$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{BrNO}_4$

30 Berechnet: C, 60.25; H, 6.74; N, 2.93

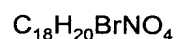
Gefunden: C, 60.15; H, 6.55; N, 2.77

Schritt 9:

4-(2-Brom-5-hydroxy-4-methoxy)- α -(4-hydroxyphenylmethyl)-benzylbutansäureamid



478.43 g/mol

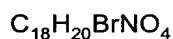
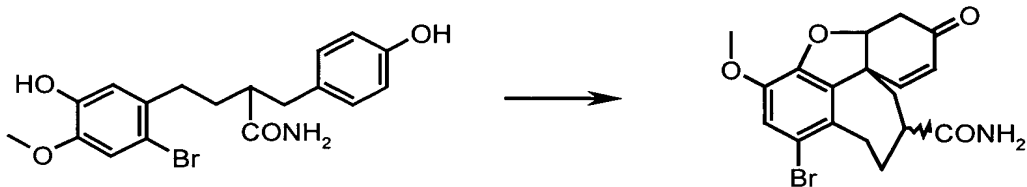


394.27 g/mol

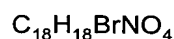
- 5 4-[2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)]- α -[4-(1-methylethoxy)-phenylmethyl]benzylbutansäureamid (10.0 g, 20.9 mmol) in absolutem CH_2Cl_2 (150 ml) wird bei -78°C Bortrichlorid (45 ml, 1.6 M in CH_2Cl_2) zugetropft und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt und zwei Stunden gerührt.
- 10 Man versetzt mit Wasser (400 ml) und destilliert das organische Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab, wobei das Rohprodukt kristallin ausfällt, das abfiltriert und mit Wasser (6 x 200 ml) und Diisopropylether (2 x 40 ml) digeriert wird. Dabei erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (7.11 g, 86%).
- 15 MT-171 JOS 1714
 $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrNO}_4 \cdot 0.25 \text{H}_2\text{O}$
 Berechnet: C, 54.22; H, 5.18; N, 3.51
 Gefunden: C, 54.05; H, 4.95; N, 3.54

Schritt 10:

1-Brom-4 α ,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-6-oxa-6H-benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-10-carbonsäureamid (SPH-1478)



394.27 g/mol



392.25 g/mol

α -[[2-Brom-5-hydroxy-4-methoxyphenyl]methyl]-4-hydroxybenzobutansäureamid (3.00 g, 7.61 mmol) werden in Chloroform (300 ml) suspendiert und mit einer Lösung von Kaliumhexacyanoferrat (III) (13.2 g, 40.0 mmol) in Kaliumcarbonatlösung (75 ml, zehnpromig) versetzt.

5

Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 40 min heftig gerührt und über Hyflo filtriert. Die wässrige Phase wird mit Chloroform (2 x 50 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2 x 200 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 150 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Kieselgel) und das nach Eindampfen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt über Säulenchromatographie (50 g Kieselgel, Essigsäureethylester) gereinigt. Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (179 mg, 6%).

10

DC: Essigsäureethylester, $R_f = 0.6$

15 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 6.95 (s, 1H), 6.71 (dd, $J = 12.1$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.02 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.70 (b, 2H), 4.82 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.58 (dd, $J = 16.5$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J = 6.0$ Hz, $J = 16.5$ Hz, 1H), 2.82 – 2.57 (m, 3H), 2.48 – 2.15 (m, 2H), 2.12 – 1.62 (m, 2H);

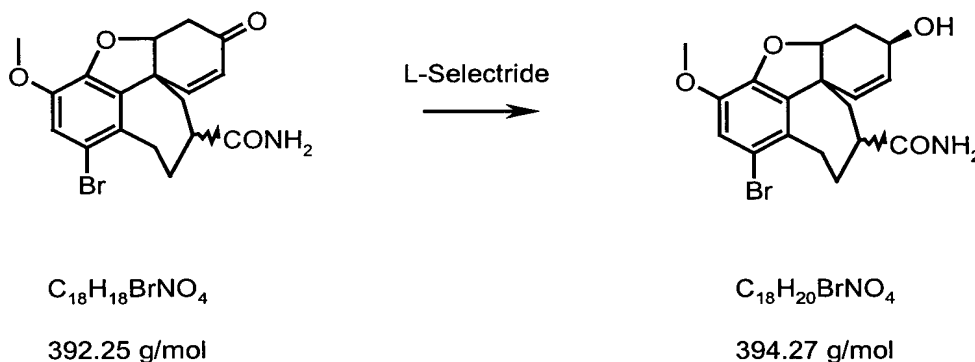
$^{13}\text{C NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 196.7 (s), 178.2 (s), 147.3 (d), 145.6 (s), 143.9 (s), 132.5 (s), 131.4 (s), 127.5 (d), 117.0 (s), 114.8 (d), 88.3 (d), 53.5 (q), 49.7 (s), 43.7 (d), 40.9 (t), 39.7 (t), 38.0 (t), 32.1 (t);

20 $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 193.8 (s), 176.7 (s), 146.7 (d), 143.5 (s), 143.2 (s), 131.0 (s), 129.9 (s), 127.7 (d), 116.5 (s), 115.1 (d), 87.6 (d), 56.1 (q), 49.1 (s), 44.2 (d), 39.4 (t), 37.0 (t), 32.0 (t), 31.7 (t)

B ispiel 126:

1-Brom-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-6-hydroxy-6H-

25 **benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-10-carbonsäureamid (SPH-1479)**



Zu einer Suspension von 1-Brom-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-6-oxa-6H-

30 benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-10-carbonsäureamid (160 mg, 0.41 mmol) in absolutem THF (5 ml) wird bei 0°C L-Selektide[®] (2.0 ml, 2.0 mmol, 1 M in THF) innerhalb von 15 min zugegeben

und das Gemisch 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man hydrolysiert mit Wasser (2 ml) und verteilt zwischen Wasser (10 ml) und Essigsäureethylester (10 ml), extrahiert die wäßrige Phase mit Essigsäureethylester (3 x 5 ml), wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 1 N Salzsäure (3 x 10 ml), Wasser (2 x 10 ml), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (1 x 10 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 10 ml), trocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und reinigt das nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (10 g Kieselgel, Essigsäureethylester). Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (137 mg, 85%).

10 MT-194 JOS 1712



Berechnet: C, 54.84; H, 5.11; N, 3.55

Gefunden: C, 54.55; H, 5.22; N, 3.34

15 DC: Essigsäureethylester, $R_f = 0.5$

^1H NMR (MeOH- d_4): δ 6.99 (s, 1H), 6.03 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 5.94 (dd, $J = 16.5$ Hz, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.49 (dd, $J = 19.8$ Hz, $J = 5.9$ Hz, 1H), 2.90 (t, $J = 17.5$ Hz, 1H), 2.77 (t, $J = 17.5$ Hz, 1H), 2.46 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 2.29 - 2.10 (m, 2H), 1.98 - 1.53 (m, 3H);

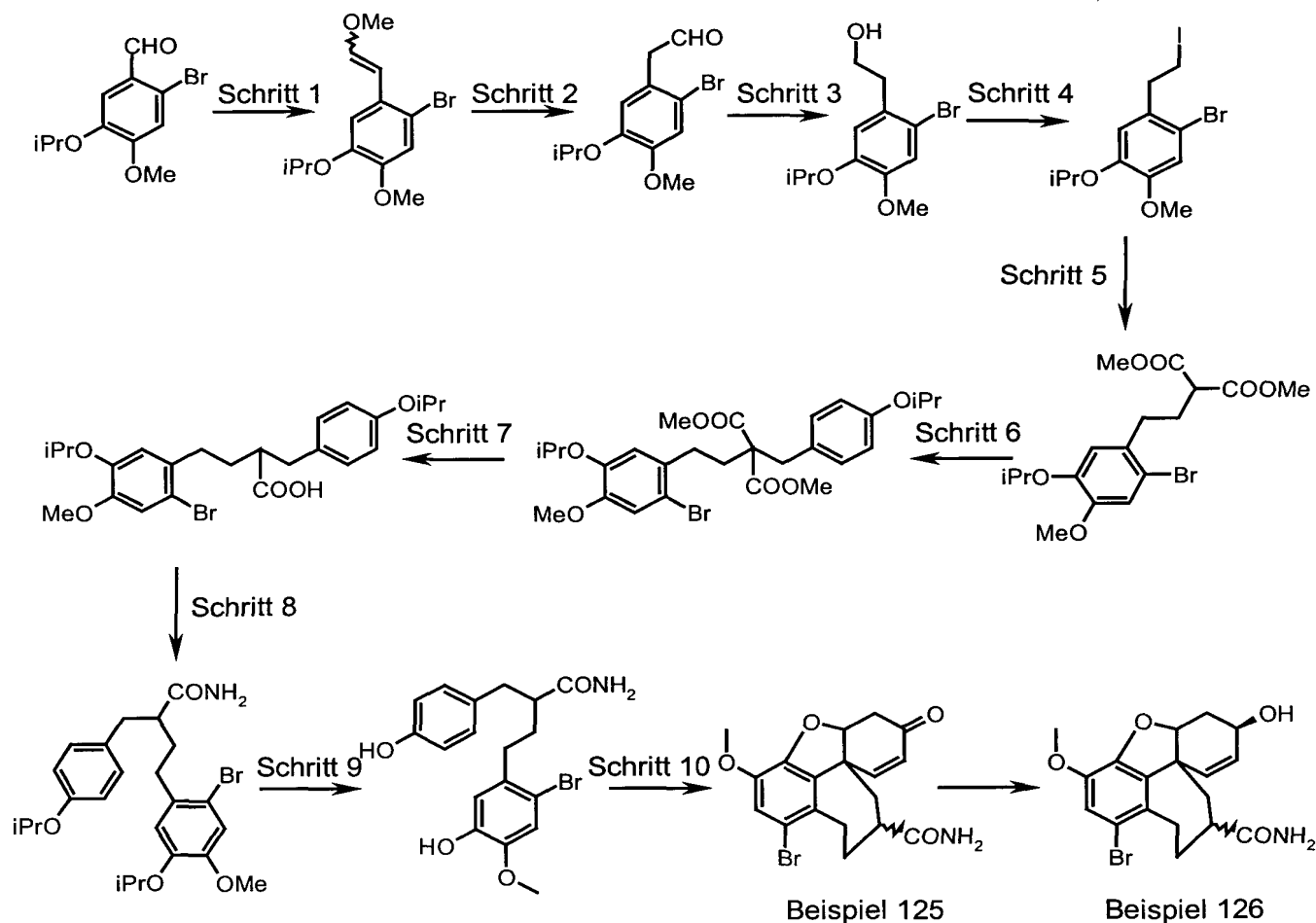
20 ^{13}C NMR (MeOH- d_4): δ 181.6 (s), 148.1 (s), 145.4 (s), 135.4 (s), 132.3 (s), 129.5 (d), 128.7 (d), 117.8 (d), 115.4 (s), 89.0 (d), 70.3 (d), 62.6 (d), 57.2 (q), 45.7 (s), 42.5 (t), 33.5 (t), 33.1 (t), 31.9 (t)

25

30

35

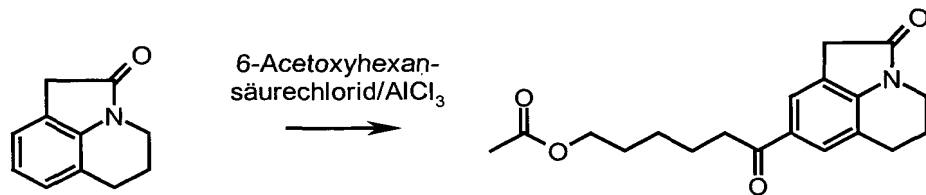
Sch ma zu B ispi l 125 und 126



5 B ispiel 127

Stufe 1

5-(6-Acetyloxy-1-oxohexyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-2(1H)-on



$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}$

173.22 g/mol

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4$

329.40 g/mol

- 10 Zu einer Suspension von wasserfreiem Aluminiumchlorid (61.5 g, 461.6 mmol) in absolutem CH_2Cl_2 (500 mL) wird 6-Acetoxyhexansäurechlorid (16.7 g, 86.6 mmol) in absolutem CH_2Cl_2 (50 mL) bei

0°C innerhalb von 10 Minuten zugetropft und 15 Minuten bei dieser Temperatur gerührt.

5,6-Dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-2(1H)-on (10.0 g, 57.7 mmol) in absolutem CH₂Cl₂ (100 mL) wird innerhalb von 15 Minuten bei 0°C zugetropft, dann wird auf Siedetemperatur erhitzt und 30 Minuten gerührt. Man kühlt auf 0°C ab, hydrolysiert mit Eis und verteilt zwischen Wasser (300 mL) und CH₂Cl₂ (100 mL). Die wäßrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (2 x 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit 2 N Salzsäure (2 x 250 mL), Wasser (2 x 250 mL), halbkonzentrierter wäßriger Na₂CO₃-Lösung (2 x 250 mL), konzentrierter wäßriger Na₂CO₃-Lösung (2 x 250 mL) und konzentrierter Kochsalzlösung (1 x 250 mL) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle) und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Nach dem Umkristallisieren aus Methanol (150 mL) erhält man das Produkt in Form hellgelber Kristalle (14.3 g, 75.5 %).

MT-304 JOS 1675

C₁₉H₂₃NO₄

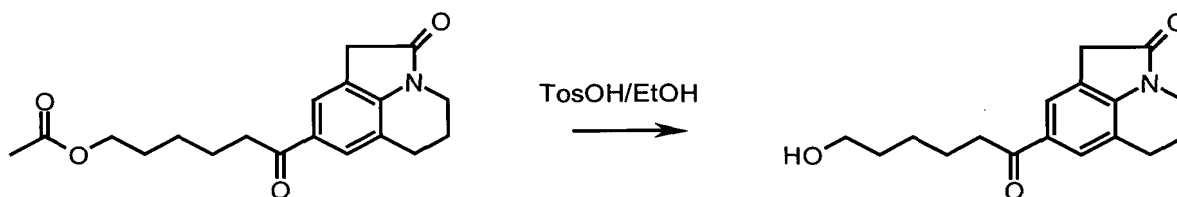
Berechnet: C, 69.28; H, 7.04; N, 4.25

Gefunden: C, 69.27; H, 6.99; N, 4.25

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.72 (s, 2H), 4.06 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.90 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.09 – 1.93 (m, 5H), 1.85 – 1.56 (m, 4H), 1.50 – 1.30 (m, 2H);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 198.9 (s), 174.2 (s), 171.1 (s), 145.5 (s), 131.3 (s), 127.8 (d), 122.9 (s), 122.4 (d), 119.5 (s), 64.3 (t), 38.9 (t), 38.0 (t), 36.1 (t), 28.5 (t), 25.7 (t), 24.4 (t), 24.1 (t), 21.0 (q), 20.9 (t)

Stuf 2 5-(6-Hydroxy-1-oxohexyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-2(1H)-on



C₁₉H₂₃NO₄

329.40 g/mol

C₁₇H₂₁NO₃

287.36 g/mol

5-(6-Acetyloxy-1-oxohexyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-2(1H)-on (10.0 g, 30.6 mmol) wird in wasserfreiem Ethanol (150 mL) suspendiert, mit katalytischen Mengen 4-Methylbenzolsulfonsäuremonohydrat versetzt und fünf Stunden bei Siedetemperatur gerührt.

Das Lösungsmittelvolumen wird auf ein Drittel eingeeengt und das Produkt in Form hellgelber Nadeln (8.22 g, 93.5 %) durch Kristallisation bei – 20°C gewonnen.

MT-305 JOS 1672

C₁₇H₂₁NO₃

Berechnet: C, 71.06; H, 7.37; N, 4.87

Gefunden: C, 71.30; H, 7.37; N, 4.87

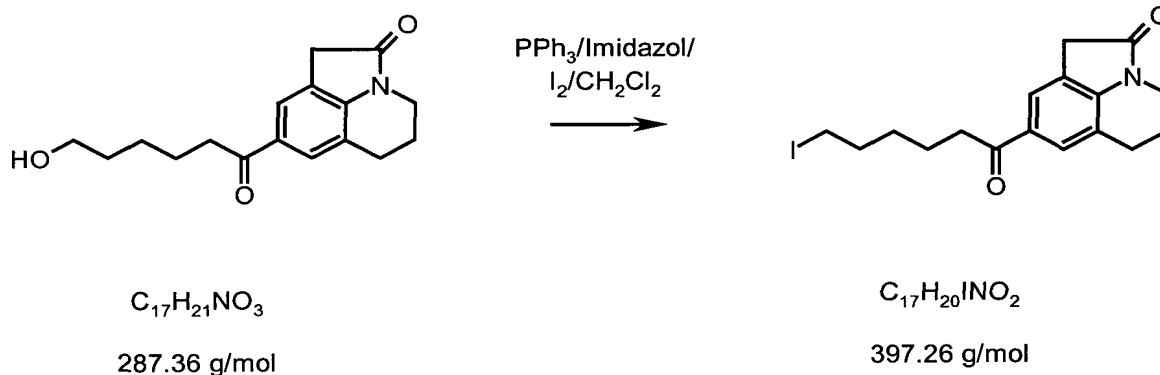
5

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.67 (s, 2H), 3.80 – 3.52 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 2.97 – 2.66 (m, 4H), 2.08 – 1.86 (m, 2H), 1.82 – 1.26 (m, 6H);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 199.3 (s), 174.2 (s), 145.4 (s), 131.2 (s), 127.8 (d), 122.8 (s), 122.3 (d), 119.4 (s), 62.3 (t), 38.7 (t), 38.0 (t), 36.0 (t), 32.3 (t), 25.4 (t), 24.3 (t), 24.1 (t), 20.8 (t)

10

Stuf 3 5-(6-Iod-1-oxohexyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-2(1H)-on



15 Triphenylphosphin (2.02 g, 7.74 mmol), Iod (3.08 g, 12.12 mmol) und Imidazol (0.618 g, 9.08 mmol) werden in absolutem CH₂Cl₂ (30 mL) 30 Minuten bei 15°C gerührt.

5-(6-Hydroxy-1-oxohexyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-2(1H)-on (2.0 g, 6.96 mmol) in wasserfreiem CH₂Cl₂ (10 mL) wird innerhalb von 5 Minuten bei dieser Temperatur zugetropft, dann wird 40 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

20

Man versetzt mit halbgesättigter Natriumsulfit-Lösung (50 mL), trennt die Phasen, extrahiert die wässrige Phase mit CH₂Cl₂, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 2 N Salzsäure (3 x 100 mL), Wasser (2 x 100 mL), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2 x 100 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 100 mL), trocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und kristallisiert das nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltene Rohprodukt aus Methanol (10 mL) um.

25

Variante A:

Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (100 g Kieselgel, Chloroform) gereinigt, wodurch das Produkt in Form hellgelber Kristalle (2.44 g, 88.3 %) erhalten wird.

30

Variante B:

Der Rückstand wird ein weiteres Mal aus Methanol (10 mL) umkristallisiert, wodurch das Produkt in Form hellgelber Kristalle (2.28 g, 82.4 %) erhalten wird.

5 MT-308

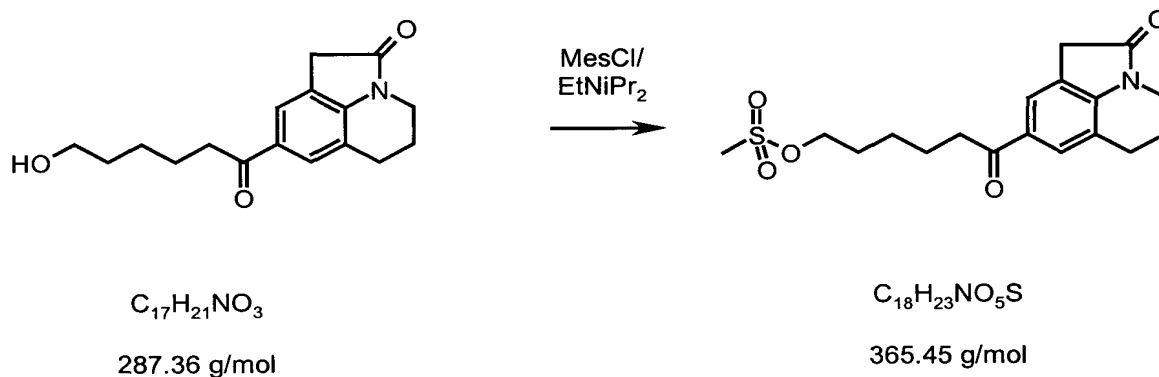
JOS 1670 C₁₇H₂₀NO₂

Berechnet: C, 51.40; H, 5.07; N, 5.53

Gefunden: C, 51.56; H, 4.97; N, 3.46

10 ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.70 (s, 2H), 3.72 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.18 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.12 – 1.61 (m, 6H), 1.57 – 1.36 (m, 2H);
¹³C NMR (CDCl₃): δ 198.7 (s), 174.1 (s), 145.5 (s), 131.2 (s), 127.8 (d), 122.9 (s), 122.3 (d), 119.4 (s), 38.8 (t), 37.9 (t), 36.0 (t), 33.2 (t), 30.1 (t), 24.0 (t), 23.3 (t), 20.9 (t), 6.6 (t)

15 **Stuf 4 5-(6-Methylsulfonyloxy-1-oxohexyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-2(1H)-on**



Zu 5-(6-Hydroxy-1-oxohexyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-2(1H)-on (1.0 g, 3.48 mmol)
20 und N-Ethyl-diisopropylamin (560 mg, 4.35 mmol) in wasserfreiem CH₂Cl₂ (10 mL) wird innerhalb
von 5 Minuten Methansulfonsäurechlorid (458 mg, 4.00 mmol) bei 15°C zugetropft, dann wird
zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt.
Man versetzt mit Wasser (20 mL), trennt die Phasen, extrahiert die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (1 x
10 mL), wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 2 N Salzsäure (3 x 10 mL), Wasser (2 x 10
25 mL), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2 x 10 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x
10 mL), trocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und digeriert das nach Entfernen des
Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltene Rohprodukt mit Diisopropylether (10 mL),
wodurch das Produkt in Form hellgelber Kristalle (1.17g, 92.2 %) erhalten wird.

30 ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.70 (s, 2H), 4.22 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.99 (s,

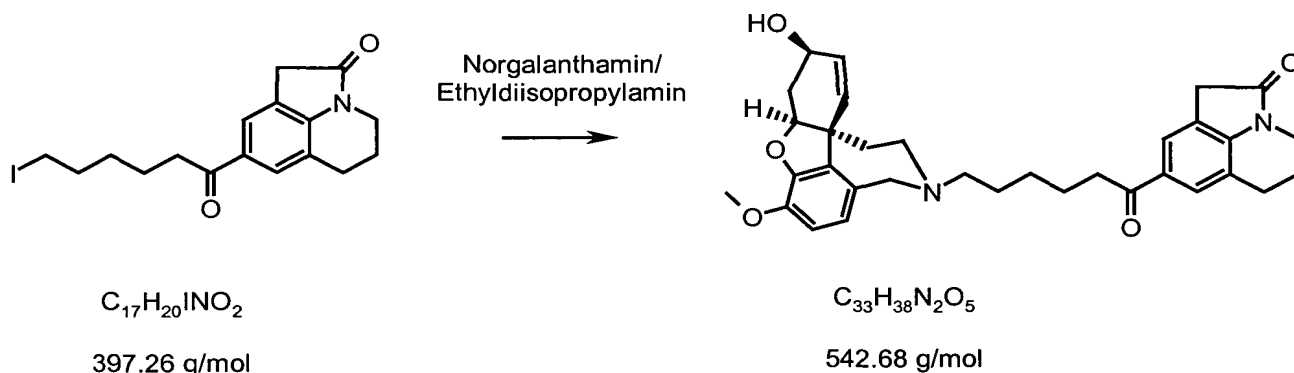
3H), 2.92 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.17 – 1.92 (m, 5H), 1.90 – 1.64 (m, 4H), 1.60 – 1.37 (m, 2H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 198.7 (s), 174.2 (s), 145.6 (s), 131.2 (s), 127.8 (d), 123.0 (s), 122.4 (d), 119.5 (s), 69.8 (t), 38.8 (t), 37.8 (t), 37.3 (q), 36.1 (t), 28.9 (t), 25.1 (t), 24.3 (t), 23.7 (t), 20.9 (t)

5

Stufe 5

5-[6-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl]-1-oxohexyl]-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-2(1H)-on (SPH-1500)



10

Norgalanthamin (1.13 g, 1.64 mmol), 5-(6-Iod-1-oxohexyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-2(1H)-on (1.50 g, 3.75 mmol) und N-Ethyl-diisopropylamin (1.46 g, 11.3 mmol) werden in absolutem Chloroform (20 mL) 54 Stunden bei Siedetemperatur gerührt.

15

Der nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltene Rückstand wird durch Säulenchromatographie (200 g Kieselgel, Chloroform : Methanol : Ammoniak = 96 : 3 : 1) gereinigt, wodurch das Produkt als hellgelber Schaum (1.31 g, 64.3 %) erhalten wird.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.63 (s, 2H), 6.68 – 6.46 (m, 2H), 6.00 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.90 (dd, $J = 10.3$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.19 – 3.96 (m, 2H), 3.75 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.70 – 3.58 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.35 – 2.98 (m, 2H), 2.96 – 6.67 (m, 4H), 2.66 – 2.29 (m, 4H), 2.15 – 1.84 (m, 4H), 1.82 – 1.11 (m, 6H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 199.1 (s), 174.1 (s), 145.6 (s), 145.3 (s), 143.8 (s), 133.0 (s), 131.2 (s), 129.3 (s), 127.7 (d), 127.4 (d), 126.8 (d), 122.8 (s), 122.3 (d), 121.7 (d), 119.4 (s), 111.0 (d), 88.5 (d), 61.8 (d), 57.6 (t), 55.7 (q), 51.4 (t), 51.2 (t), 48.2 (s), 38.7 (t), 38.0 (t), 36.0 (t), 32.8 (t), 29.8 (t), 27.1 (t), 26.9 (t), 24.3 (t), 24.2 (t), 20.8 (t)

25

Stuf 6

5-[6-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl]-1-oxohexyl]-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-2(1H)-on Fumarat (SPH-1499)

30

Die Fällung des Fumarats erfolgte analog Beispiel 4.

MT-311 JOS 1762

$C_{37}H_{42}N_2O_9 \cdot H_2O$

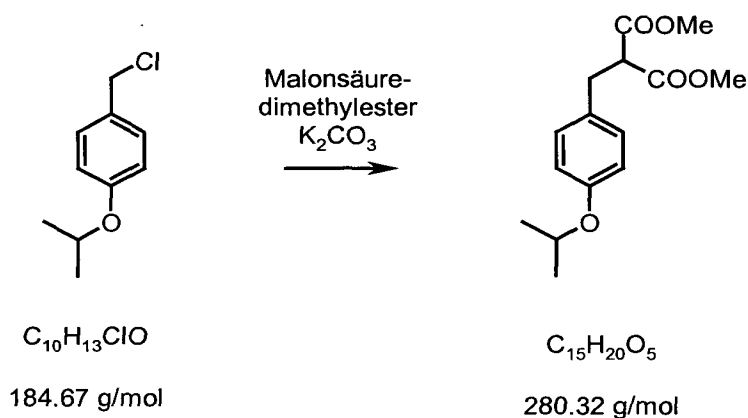
5 Berechnet: C, 65.67; H, 6.55; N, 4.14

Gefunden: C, 65.93; H, 6.54; N, 4.03

B ispiel 128a

Stufe 1

10 2-[[4-(1-Methylethoxy)phenyl]methyl]propandisäuredimethylester



15 1-(Chlormethyl)-4-(1-methylethoxy)benzol (20.5 g, 111 mmol), Malonsäuredimethylester (102.5 g, 776 mmol) und Kaliumcarbonat (46.5 g, 332 mmol, wasserfrei, frisch vermahlen) werden in absolutem DMF (250 mL) 24 Stunden bei 70°C gerührt.

20 Das Gemisch wird filtriert und der nach Eindampfen des Filtrats am Rotationsverdampfer erhaltene Rückstand zwischen Ether (250 mL) und Wasser (250 mL) verteilt. Die organische Phase wird mit Wasser (3 x 200 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 200 mL) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und das Lösungsmittel abgezogen.

25 Der überschüssige Malonsäuredimethylester wird durch Vakuumdestillation (85°C/15 mbar) abgetrennt und das im Rückstand verbliebene Rohprodukt durch Kugelrohrdestillation (130°C/0.001 mbar) gereinigt. Auf diese Weise erhält man das Produkt als farbloses Öl (23.6 g, 78 %).

MT-67 JOS 1774

$C_{15}H_{20}O_5$

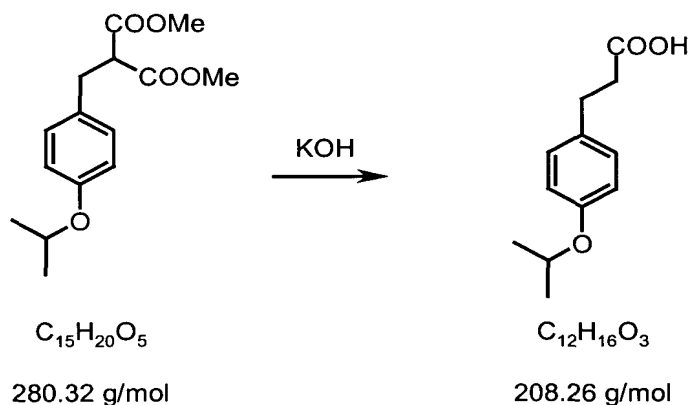
30 Berechnet: C, 64.27; H, 7.19

Gefunden: C, 64.28; H, 7.07

Stuf 2:

4-(1-Methylethoxy)benzolpropansäure

5



2-[[4-(1-Methylethoxy)phenyl]methyl]-propandisäuredimethylester (23.6 g, 84.2 mmol) wird in 2 N Kaliumhydroxidlösung (15 mL)/Ethanol (25 mL) 18 Stunden bei Siedetemperatur gerührt.

10

Der Ethanol wird am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand mit konzentrierter Salzsäure auf einen pH von 1 gebracht und mit Ether (3 x 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (6 x 200 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (200 mL) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle) und filtriert. Der nach Eindampfen am

15

Rotationsverdampfer erhaltene Rückstand wird im Kugelrohr decarboxyliert (140°C/0.08 mbar) und anschließend destilliert (155°C/0.08 mbar). Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (14.4 g, 82 %).

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.12 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 4.50 (Septett, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.89 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 1.32 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H);

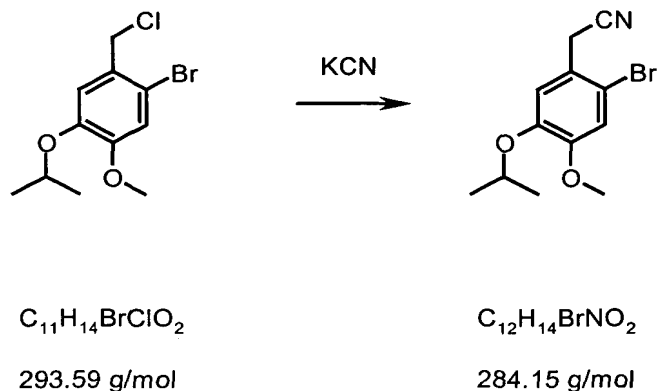
20

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 178.8 (s), 156.4 (s), 132.1 (s), 129.2 (d), 116.0 (d), 69.9 (d), 35.8 (t), 29.7 (t), 22.1 (q)

Stuf 3

25

2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)benzolacetonitril



1-Brom-2-(chlormethyl)-5-methoxy-4-(1-methylethoxy)benzol (7.00 g, 23.8 mmol) und Kaliumcyanid (1.70 g, 26.1 mmol, frisch vermahlen) werden in absolutem DMSO (70 mL) 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Das Gemisch wird auf Wasser (700 mL) gegossen, die wäßrige Phase mit Ether (3 x 150 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (5 x 150 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 200 mL) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und der nach Eindampfen erhaltene Rückstand mit Diisopropylether (15 mL) digeriert. Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (6.46 g, 95 %).

MT-72 JOS 1695

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2$

Berechnet: C, 50.72; H, 4.97; N, 4.93

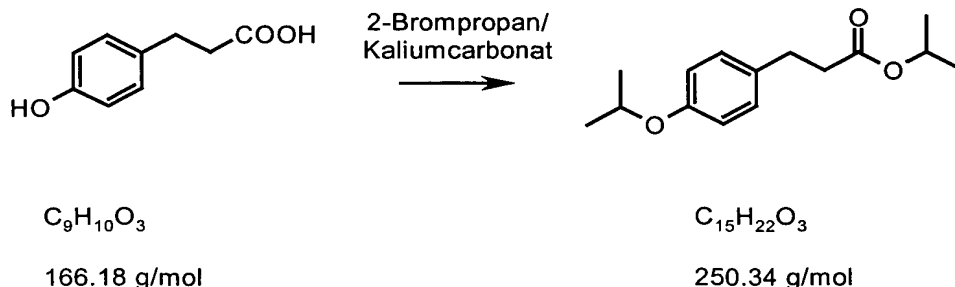
Gefunden: C, 50.73; H, 4.84; N, 4.89

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.02 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.50 (Septett, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 1.36 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 150.8 (s), 147.1 (s), 121.5 (s), 117.3 (s), 116.7 (d), 116.3 (d), 113.9 (s), 72.1 (d), 56.2 (q), 24.2 (t), 21.9 (q)

Stufe 4

4-(1-Methylethoxy)benzolpropansäure-(1-methyl)ethylester



4-Hydroxybenzylpropanoic acid (50.0 g, 300 mmol), potassium carbonate (210 g, 1.5 mol, water-free, freshly ground) and 2-bromopropanol (221 g, 1.8 mol) are added to absolute DMF (500 mL) 24 hours at 60°C stirred.

The solution is filtered and the residue after evaporation on a rotary evaporator is distributed between ether (500 mL) and 2 N sodium hydroxide (500 mL). The organic phase is washed with 2 N sodium hydroxide (2 x 200 mL), water (3 x 500 mL) and saturated brine solution (200 mL) 10 washed, dried (sodium sulfate/activated carbon) and filtered. The residue after distillation of the solvent on a rotary evaporator is purified by Kugelrohr distillation (139 – 142°C/ 0.025 mbar) to give the product as a colorless oil (70.8 g, 94 %) which is retained.

MT-159 JOS 1768

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$

Calculated: C, 71.97; H, 8.86

Found: C, 71.84; H, 8.75

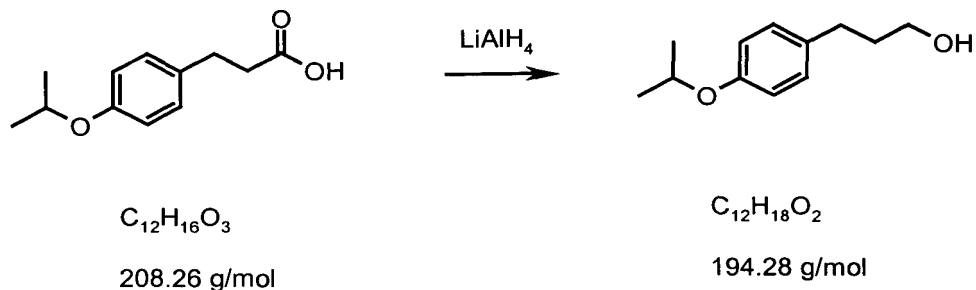
^1H NMR (CDCl_3): δ 7.10 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 4.99 (septet, J = 6.3 Hz, 1H), 4.48 (septet, J = 6.3 Hz, 1H), 2.87 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.20 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.31 (d, J = 6.3 Hz, 6H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 172.4 (s), 156.2 (s), 132.4 (s), 129.1 (d), 115.8 (d), 69.7 (d), 67.4 (d), 36.4 (t), 30.1 (t), 22.0 (q), 21.7 (q)

Stage 5

4-(1-Methylethoxy)benzylpropanol

1. From 4-(1-Methylethoxy)benzylpropanoic acid



4-(1-Methylethoxy)benzolpropansäure (7.57 g, 36.3 mmol) in absolutem THF (80 mL) wird bei 0°C zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (4.17 g, 110 mmol) in absolutem THF (80 mL)

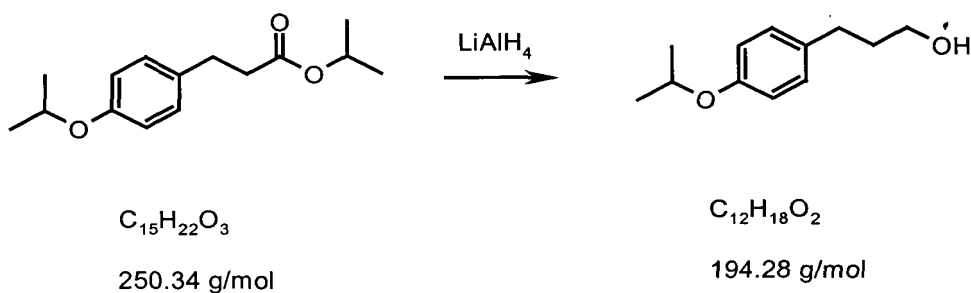
5 innerhalb von 30 Minuten zugetropft und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Man hydrolysiert mit Wasser (30 mL) und versetzt mit konzentrierter Salzsäure, bis die Lösung klar wird, verteilt zwischen Wasser (30 mL) und Ether (60 mL), extrahiert die wäßrige Phase mit Ether (2 x 20 mL), wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 2 N Salzsäure (3 x 100 mL), Wasser (1 x 100 mL), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2 x 100 mL) und gesättigter

10 Kochsalzlösung (1 x 100 mL), trocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle) und filtriert.

Nach Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (6.84 g, 97 %).

15 2. Aus 4-(1-Methylethoxy)benzolpropansäure-(1-methyl)ethylester



4-(1-Methylethoxy)benzolpropansäure-(1-methyl)ethylester (10.0 g, 39.9 mmol) in absolutem THF (100 mL) wird bei 0°C zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (3.04 g, 80 mmol) in absolutem THF (100 mL) innerhalb von 30 Minuten zugetropft und 12 Stunden bei

20 Raumtemperatur gerührt.

Man hydrolysiert mit Wasser (30 mL) und versetzt mit konzentrierter Salzsäure, bis die Lösung klar wird, verteilt zwischen Wasser (30 mL) und Ether (60 mL), extrahiert die wäßrige Phase mit Ether (2 x 20 mL), wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 2 N Salzsäure (3 x 100 mL), Wasser (1 x

25

100 mL), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2 x 100 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 100 mL), trocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle) und filtriert.

Nach Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (7.04 g, 99 %).

MT-89 JOS 1700

$C_{12}H_{18}O_2$

Berechnet: C, 74.19; H, 9.34

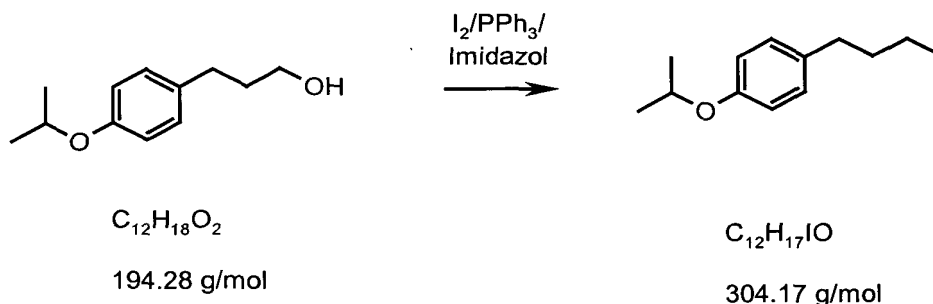
Gefunden: C, 73.93; H, 9.07

1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.10 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 4.50 (Septett, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.68 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.66 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.0 (b, 1H), 1.93 – 1.78 (m, 2H), 1.32 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H);

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 155.9 (s), 133.7 (s), 129.2 (d), 115.9 (d), 69.9 (d), 62.0 (t), 34.3 (t), 31.1 (t), 22.0 (q)

Stufe 6

1-(3-Iodpropyl)-4-(1-methylethoxy)benzol



Triphenylphosphin (13.1 g, 49.9 mmol), Iod (19.9 g, 78.4 mmol) und Imidazol (4.0 g, 58.8 mmol) werden in absolutem CH_2Cl_2 (250 mL) 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Man tropft bei 15°C 4-(1-Methylethoxy)benzolpropanol (8.74 g, 45.0 mmol) in CH_2Cl_2 (100 mL) zu und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur.

Man verteilt zwischen Wasser (300 mL) und CH_2Cl_2 (150 mL), extrahiert die wäßrige Phase mit CH_2Cl_2 (2 x 50 mL), wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (1 x 200 mL), halbgesättigter Kupfer(II)sulfat-Lösung (2 x 200 mL), Wasser (1 x 200 mL), zehnpromzentiger Natriumsulfatlösung (1 x 200 mL), gesättigter Kochsalzlösung (1 x 200 mL), trocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und nimmt den nach Eindampfen am Rotationsverdampfer erhaltenen Rückstand in Diisopropylether (200 mL) auf. Man filtriert und reinigt den aus dem

Filtrat nach Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltenen Rückstand durch Säulenchromatographie (900 g Kieselgel; Petrolether : Essigsäureethylester = 95 : 5). Auf diese Weise erhält man das Produkt als farbloses Öl (10.9 g, 79 %).

5 MT-151 JOS 1755

$C_{12}H_{17}IO$

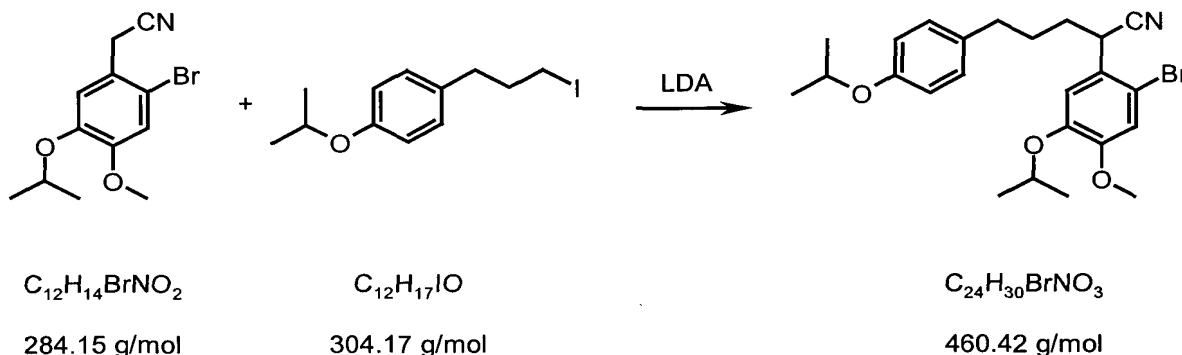
Berechnet: C, 47.39; H, 5.63

Gefunden: C, 47.37; H, 5.41

10 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.11 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 4.53 (Septett, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.18 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.67 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.10 (Quintett, $J = 7.9$ Hz, 2H), 1.35 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H);
 ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 156.2 (s), 132.2 (s), 129.4 (d), 115.9 (d), 69.8 (d), 35.2 (t), 35.0 (t), 22.1 (q), 6.5 (t)

15 **Stuf 7**

α -[2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)phenyl]4-(1-methylethoxy)-benzopentannitril



20 Zu einer Lösung von Diisopropylamin (3.55 g, 35.08 mmol) in absolutem THF (50 mL) wird n-Butyllithium (12.7 mL, 27.5 mmol, 2.2 M in Hexan) innerhalb von 15 Minuten bei einer Temperatur von $-78^\circ C$ zugegeben, dann wird das Gemisch auf $-30^\circ C$ erwärmt und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt.

25 Die Lösung wird auf $-78^\circ C$ abgekühlt, mit 2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)-benzopentannitril (7.94 g, 27.9 mmol) in absolutem THF (100 mL) versetzt, 20 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und eine weitere Stunde gerührt. Das Gemisch wird auf $-78^\circ C$ gekühlt, danach wird 1-(3-Iodpropyl)-4-(1-methylethoxy)benzol (8.50 g, 27.9 mmol) in absolutem THF (50 mL) innerhalb von 15 Minuten zugetropft und das Gemisch 45
30 Minuten gerührt.

Man versetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung (50 mL) und erwärmt auf Raumtemperatur. Der nach Eindampfen erhaltene Rückstand wird zwischen 2 N Salzsäure (200 mL) und Ether (200 mL) verteilt. Die wässrige Phase wird mit Ether (3 x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 x 200 mL), gesättigter

- 5 Natriumhydrogencarbonatlösung (1 x 200 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 200 mL) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und der nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer verbleibende Rückstand säulenchromatographisch (1000 g Kieselgel, Petrolether : Essigsäureethylester = 98 : 2) gereinigt. So erhält man das Produkt als farbloses Öl (11.46 g, 71 %).

10

MT-158 JOS 1699

$C_{24}H_{30}BrNO_3$

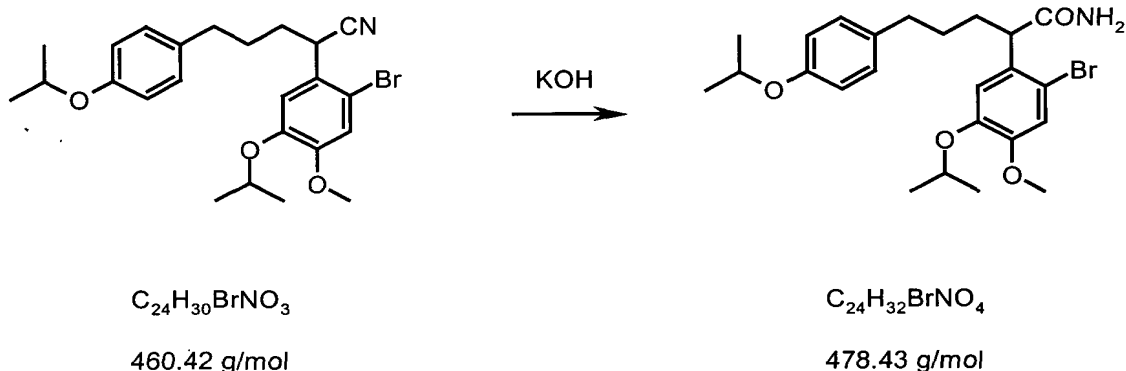
Berechnet: C, 62.61; H, 6.57; N, 3.04

Gefunden: C, 62.32; H, 6.31; N, 2.97

15

Stufe 8

α -[2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)phenyl]-4-(1-methylethoxy)-benzopentansäure amid



20

α -[2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)phenyl]-4-(1-methylethoxy)benzopentannitril (30.0 g, 65.2 mmol) in Ethanol (600 mL) wird mit Kaliumhydroxid (60.0 g, 1.07 mol) in Wasser (100 mL) versetzt und 6 Stunden bei Siedetemperatur gerührt.

- 25 Der nach Eindampfen erhaltene Rückstand wird zwischen 2 N Salzsäure (200 mL) und Ether (300 mL) verteilt. Die wässrige Phase wird mit Ether (3 x 75 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 x 200 mL), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (1 x 200 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 200 mL) gewaschen, getrocknet

- (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und der nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand säulenchromatographisch (1000 g Kieselgel, Petrolether : Ether = 1 : 2) gereinigt. Die höherlaufende Fraktion wird in absolutem CH_2Cl_2 (100 mL) aufgenommen, bei 0°C mit

30

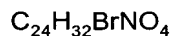
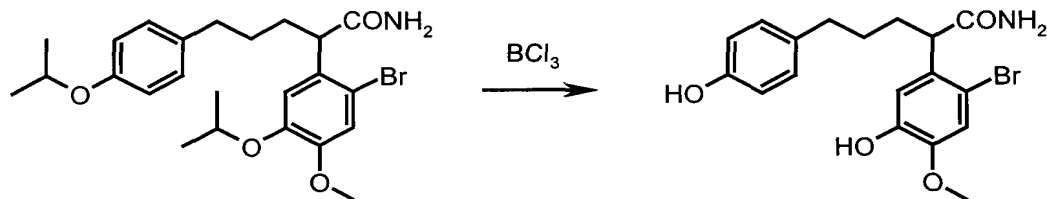
Oxalsäuredichlorid (3 mL) und einem Tropfen DMF versetzt und zwei Stunden gerührt. Der nach Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltene Rückstand wird in absolutem THF (100 mL) suspendiert, worauf 2 Stunden Ammoniak unter die Oberfläche eingeleitet werden. Das Gemisch wird filtriert und der nach Eindampfen erhaltene Rückstand zwischen Wasser (100 mL) und Ether (100 mL) verteilt. Die wäßrige Phase wird mit Ether (3 x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 x 200 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 200 mL) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle) getrocknet, filtriert, und der nach Eindampfen erhaltene Rückstand mit der durch Säulenchromatographie erhaltenen tieferlaufenden Fraktion vereinigt, unter Diisopropylether kristallisiert und mit Diisopropylether (100 mL) digeriert. Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (26.0 g, 83.5 %).

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.01 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.75 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.98 (b, 1H), 5.52 (b, 1H), 4.47 (Septett, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.91 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.74 – 2.40 (m, 2H), 2.22 – 2.00 (m, 1H), 1.91 – 1.36 (m, 3H), 1.35 – 1.22 (m, 6H);

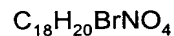
^{13}C NMR (CDCl_3): δ 175.2 (s), 155.8 (s), 149.9 (s), 147.0 (s), 133.9 (s), 130.8 (s), 129.1 (d), 115.7 (d), 114.8 (d), 114.7 (d), 71.4 (d), 69.7 (d), 56.0 (q), 49.7 (d), 34.6 (t), 31.9 (t), 29.1 (t), 22.0 (q), 21.8 (q), 21.7 (q)

Stuf 9

α -[2-Brom-5-hydroxy-4-methoxyphenyl]-4-hydroxybenzopentansäureamid



478.43 g/mol



394.27 g/mol

α -[2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)phenyl]-4-(1-methylethoxy)benzopentansäureamid (24.0 g, 50.2 mmol) in absolutem CH_2Cl_2 (300 mL) werden bei -78°C mit Bortrichlorid (150 mL, 150 mmol, 1 M in CH_2Cl_2) versetzt und vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Wasser (200 mL) wird zugetropft und die organische Phase am Rotationsverdampfer entfernt. Die ausgefallenen Kristalle werden mit Wasser (6 x 200 mL) digeriert, wodurch das Produkt in Form farbloser Kristalle erhalten wird (19.8 g, quant.).

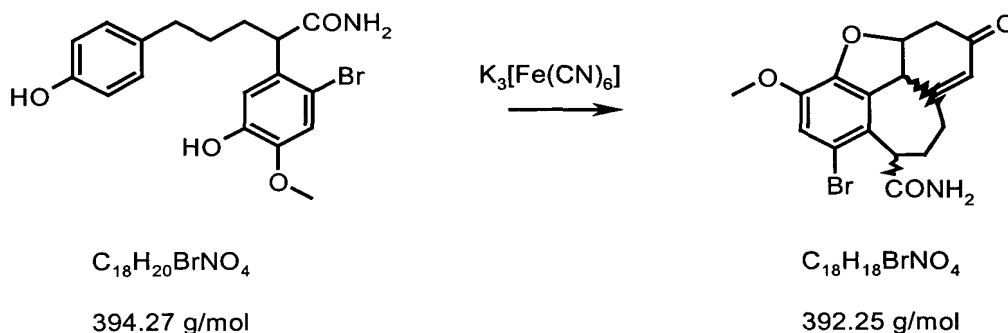
$C_{18}H_{20}BrNO_4$

Berechnet: C, 54.84; H, 5.11; N, 3.55

Gefunden: C, 54.56; H, 5.40; N, 3.25

5 **Stuf 10**

1-Brom-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-6-oxa-6H-benzo[a]cyclohepta[h]benzofuran-12-carbonsäureamid (SPH-1484)



10

α -(2-Brom-5-hydroxy-4-methoxyphenyl)-5-hydroxybenzolpentansäureamid (3.00 g, 7.61 mmol) wird in Chloroform (300 mL) suspendiert und mit einer Lösung von Kaliumhexacyanoferrat(III) (13.2 g, 40.0 mmol) in Kaliumcarbonatlösung (75 mL, zehnprozentig) versetzt.

- 15 Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 40 Minuten heftig gerührt und über Hyflo filtriert. Die wäßrige Phase wird mit Chloroform (2 x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit 2N Salzsäure (2 x 100 mL), Wasser (2 x 200 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 150 mL) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle) und das nach Eindampfen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt über Säulenchromatographie (50 g Kieselgel, Essigsäureethylester) gereinigt. Auf diese Weise erhält man das Produkt als Gemisch aus zwei diastereomeren Enantiomerenpaaren, wobei das tieferlaufende zum höherlaufenden isomerisiert.
- 20

Durch Säulenchromatographie (Chloroform : Methanol = 96 : 4) erhält man das

- 25 Enantiomerenpaar mit dem höheren R_f -Wert in Form farbloser Kristalle (0.24 g, 8 % d. Th.).

MT-162/OF JOS 1679

$C_{18}H_{18}BrNO_4$

Berechnet: C, 55.12; H, 4.63; N, 3.57

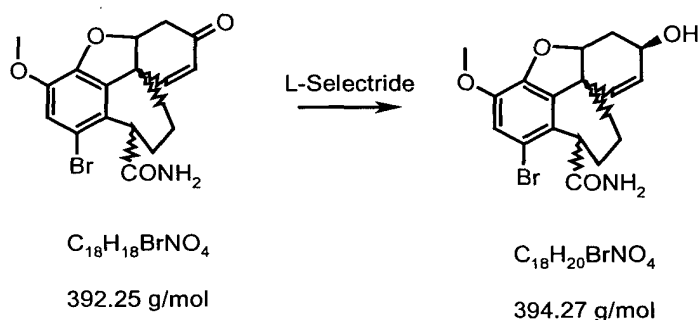
- 30 Gefunden: C, 55.15; H, 4.71; N, 3.38

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.57 (s, 1H), 7.48 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 7.14 (s, 2H), 5.89 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.01 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.02 (d, J = 19.6 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 19.6 Hz, 1H), 2.52 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 1.96 – 1.67 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.7 Hz, 1H)

¹³C NMR (DMSO-d₆): δ 195.6 (s), 174.6 (s), 149.5 (d), 147.9 (s), 144.4 (s), 133.6 (s), 130.6 (s), 126.5 (d), 117.5 (s), 117.1 (d), 88.4 (d), 56.8 (q), 52.1 (s), 51.6 (d), 37.9 (t), 36.6 (t), 33.3 (t), 21.5 (t)

B ispiel 128b

(6R)-1-Brom-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-6-hydroxy-6H-benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-12-carbonsäureamid (SPH-1483)



Zu einer Suspension von 1-Brom-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-6-oxa-6H-benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-12-carbonsäureamid (600 mg, 1.52 mmol) in absolutem THF (5 mL) wird bei 0°C L-Selectride® (4.6 mL, 4.6 mmol, 1 M in THF) innerhalb von 15 Minuten zugegeben und das Gemisch 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man hydrolysiert mit Wasser (3 mL) und verteilt zwischen Wasser (10 mL) und Essigsäureethylester (10 mL), extrahiert die wäßrige Phase mit Essigsäureethylester (3 x 5 mL), wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 1 N Salzsäure (3 x 10 mL), Wasser (2 x 10 mL), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (1 x 10 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 10 mL), trocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und reinigt das nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (50 g Kieselgel, Essigsäureethylester). Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (798 mg, 83 %).

MT-169/OF JOS 1677

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrNO}_4$

Berechnet: C, 54.84; H, 5.11; N, 3.55

Gefunden: C, 54.67; H, 5.10; N, 3.46

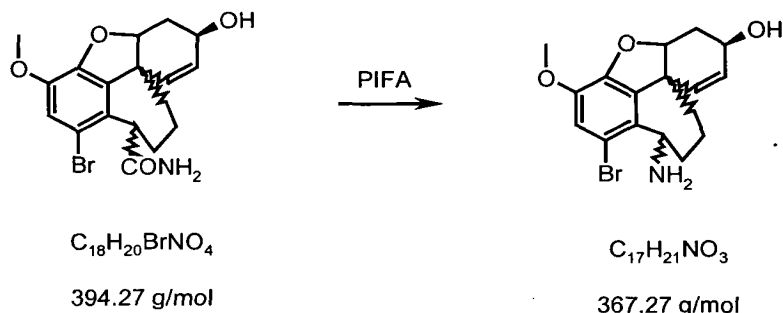
¹H NMR (CDCl₃/DMSO-d₆): δ 6.97 (s, 1H), 6.79 (b, 1H), 6.49 (b, 1H), 6.12 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.83 (dd, J = 11.4 Hz, J = 5.1 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.31-4.21 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.42 – 3.18 (m, 2H), 2.68 –

2.29 (m, 2H), 2.14-1.38 (m, 5H);

^{13}C NMR ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$): δ 173.4 (s), 146.3 (s), 143.6 (s), 134.2 (s), 128.8 (d), 128.6 (d), 126.8 (s), 116.1 (s), 115.6 (d), 87.1 (d), 60.1 (q), 55.6 (d), 50.1 (s), 49.5 (d), 37.5 (t), 31.0 (t), 29.8 (t), 20.3 (t)

5 Beispiel 128c

(6R)-10-Amino-1-brom-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-6-hydroxy-6H-benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-6-ol (SPH-1482)



10

Bis(trifluoracetoxyl)iodbenzol (300 mg, 0.76 mmol) wird Acetonitril (1.5 mL, HPLC-Qualität) gelöst und mit Wasser (1.5 mL, HPLC-Qualität) versetzt. Danach wird (6R)-1-Brom-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-6-hydroxy-6H-benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-12-carbonsäureamid (338 mg, 0.76 mmol) innerhalb von 2 Stunden in Substanz zugegeben und das Gemisch 24

15

Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand in Chloroform (5 mL) aufgenommen, filtriert und durch Säulenchromatographie (30 g Kieselgel, Chloroform : Methanol : Ammoniak = 96 : 3 : 1) gereinigt. Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (161 mg, 58 %).

20

MT-170 JOS 1705

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrNO}_3 \cdot 0.66 \text{ H}_2\text{O}$

Berechnet: C, 54.02; H, 5.68; N, 3.71

Gefunden: C, 53.96; H, 5.52; N, 3.60

25

^1H NMR ($\text{MeOH}-d_4$): δ 7.08 (s, 1H), 6.41 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.8883 (dd, $J = 14.5$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.13 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.49 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.45 – 2.07 (m, 4H), 1.92 – 1.58 (m, 4H);

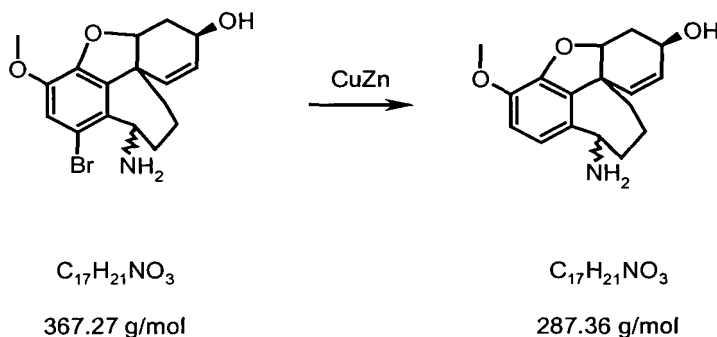
^{13}C NMR ($\text{MeOH}-d_4$): δ 147.2 (s), 144.7 (s), 134.5 (s), 133.3 (s), 130.9 (d), 126.4 (d), 116.6 (d), 115.5 (s), 87.8 (d), 61.2 (d), 57.3 (q), 54.0 (d), 48.6 (s), 38.3 (t), 35.2 (t), 30.1 (t), 17.9 (t)

30

Beispiel 128d

(6R)-10-Amino-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-6-hydroxy-6H-

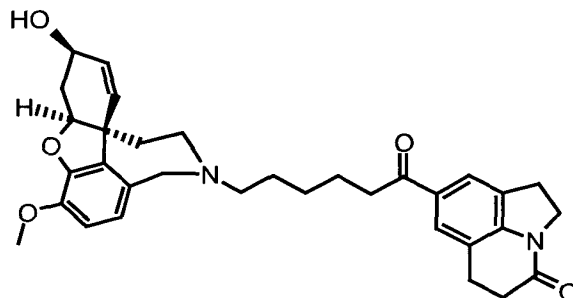
b nzo[a]cyclohepta[hi]b nzofuran-6-ol



- 5 (6R)-10-Amino-1-brom-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-6-hydroxy-6H-benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-6-ol (70 mg, 0.19 mmol) und Calciumchlorid (300 mg, 2.7 mmol) werden in Substanz zu einer schwarzen Suspension von Zink (Herstellung: Zinkpulver (500 mg) und Kupfer(I)iodid (500 mg) werden unter Argon in Wasser (4 mL) und Ethanol (4 mL) 45 Minuten im Ultraschallbad behandelt) zugegeben und das Gemisch 5 Stunden bei
- 10 Siedetemperatur gerührt. Man versetzt mit konzentrierter wäßriger Ammoniaklösung (1 mL), entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer, nimmt den Rückstand in Chloroform (15 mL) auf, filtriert und reinigt den nach Eindampfen des Filtrats am Rotationsverdampfer erhaltenen Rückstand durch Säulenchromatographie (30 g Kieselgel, Chloroform : Methanol : Ammoniak = 96 : 3 : 1). Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (42 mg, 78 %).
- 15 1H NMR ($CDCl_3$): δ 6.81 – 6.61 (m, 3H), 6.97 (dd, J = 14 Hz, J = 4 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.24 (t, J = 3Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.63 (dd, J = 17 Hz, J = 6 Hz, 1H), 2.40 (q, J = 15 Hz, 1H), 2.19 – 2.08 (m, 1H), 2.02 (dd, J = 18 Hz, J = 4 Hz, 1H), 1.97 – 1.52 (m, 9 H)
- 20 ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 145.4 (s), 143.2 (s), 134.1 (s), 132.6 (s), 129.9 (d), 125.4 (d), 121.9 (d), 109.9 (d), 87.7 (d), 61.1 (d), 54.8 (q), 48.5 (s), 37.0 (t), 34.4 (t), 29.0 (t), 25.8 (t), 16.9 (t)

BEISPIEL 129

- 8-[6-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl]-1-oxohexyl]-1,2,5,6-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on (SPH-1516)
- 25



1. Synthese in Lösung:

Norgalanthamin (1.13 g, 4.13 mmol), 8-(6-Iod-1-oxohexyl)-1,2,5,6-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on (1.50 g, 3.75 mmol) und N-Ethyl-diisopropylamin (1.46 g, 11.3 mmol) werden in absolutem Chloroform (20 mL) 54 Stunden bei Siedetemperatur gerührt.

Der nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltene Rückstand wird durch Säulenchromatographie (200 g Kieselgel, Chloroform : Methanol : Ammoniak = 96 : 3 : 1) gereinigt, wodurch das Produkt als hellgelber Schaum (1.87 g, 92 %) erhalten wird.

DC: CHCl₃ : MeOH : NH₃ = 89 : 10 : 1, R_f = 0.5

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.62 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.68 – 6.43 (m, 2H), 6.00 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.93 – 5.81 (m, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.22 – 3.91 (m, 4H), 3.92 – 3.64 (m, 4H), 3.48 – 2.28 (m, 13 H), 2.20 – 1.12 (m, 10H);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 198.7 (s), 167.5 (s), 145.5 (s), 145.1 (s), 143.7 (s), 132.8 (s), 132.6 (s), 129.1 (s), 128.9 (s), 127.2 (d), 126.7 (d), 126.3 (d), 123.6 (d), 121.6 (d), 119.3 (s), 110.8 (d), 88.3 (d), 61.6 (d), 57.4 (t), 55.6 (q), 51.2 (t), 51.0 (t), 48.1 (s), 45.4 (t), 38.0 (t), 32.6 (t), 31.1 (t), 29.7 (t), 27.0 (t), 26.8 (t), 24.2 (t), 23.9 (t)

Herstellung des Fumarats (SPH-1519) analog Beispiel 4

MT-407 JOS 1761

C₃₇H₄₂N₂O₉·H₂O

Berechnet: C, 65.67; H, 6.55; N, 4.14

Gefunden: C, 65.69; H, 6.49; N, 4.02

2. Durch Festphasensynthese

0.300 g (0.102 mmol) Norgalanthamin-6-yloxy-1,5-dioxopentylloxymethyl-Merrifieldharz werden in einer beiderseits verschlossenen 5-ml-Polyethylenfritte 30 Minuten in 3 ml

Dimethylformamid/Aceton (1/1) gequollen und nach dem Filtrieren in einer Lösung von 0.125 g (0.315 mmol) 8-(6-Iodo-1-oxohexyl)-1,2,5,6-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on und 54 µl (0.041 g, 0.315 mmol) Ethyl-diisopropylamin in 3 ml Dimethylformamid/Aceton (1/1) suspendiert.

Die Suspension wird bei Raumtemperatur 19 Stunden geschüttelt. Ein negativer Chloranil-Test zeigt den vollständigen Umsatz des sekundären Amins an. Das Harz wird dreimal mit Dimethylformamid (2 min, 3 ml) und sechsmal mit Tetrahydrofuran/Methanol (4/1, 2 min, 3 ml) gewaschen. Das Harz wird nachfolgend in einer Lösung aus 0.113 g (0.63 mmol) 30 %ger Natriummethanolat-Methanol-Lösung und 3.0 ml Tetrahydrofuran/Methanol (4/1) suspendiert. Nach 15 Stunden wird die Lösung abfiltriert, und das Harz sechsmal mit jeweils 3 ml Dichlormethan extrahiert.

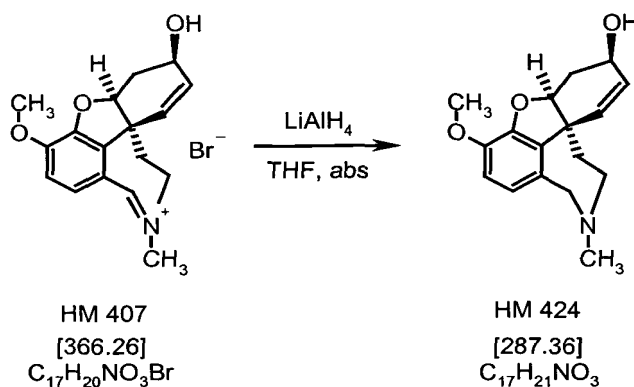
Die vereinigten Filtrate werden mit methanolischer Salzsäure neutralisiert, mit 10 ml Dichlormethan verdünnt, zweimal mit 15 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Rotationsverdampfer unter verminderten Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wird mittels MPLC (200 g Kieselgel, $v = 285$ nm, Chloroform-/Methanol/conc. Ammoniak = 96/3/1) getrennt. Nach dem Einengen erhält man ein gelbes Öl, welches beim Stehen kristallisiert: 0.043 g (0.041 g, 0.075 mmol, 74 %), gelbliche Kristalle ($M_w = 542.7$), HPLC, DC ident mit einer Referenzprobe:

DC $R_f = 0.55$ (Chloroform/Methanol = 8/2 + 2 % conc. Ammoniak)

HPLC: $t_{Ret} = 13.7$ min, 95.7 % (Merck Purospher-Säule, 4.0 mm x 125 mm, RP-18e, 5.0 μ m, 1 ml/min, 285 nm, Acetonitril/ 20 mM Cl_3CCO_2H in H_2O (5/95 v/v für 5 min, 5/95 \rightarrow 60/40 v/v in 18 min (konvex), 60/40 v/v für 5 min)

B ispiel 130a

(4a*S*,6*R*,8a*S*)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-f][2]benzazepin-6-ol, Galanthamin (HM 424)



Zu einer Suspension von Galanthaminiumbromid HM 407 (1.0 g, 2.73 mmol) in absolutem Tetrahydrofuran (50 mL) wurde Lithiumaluminiumhydrid (104 mg, 2.73 mmol) hinzugefügt und für 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid mit Ethylacetat vernichtet mit Wasser (49 mg, 2.73 mmol) zur Bildung eines filtrierbaren

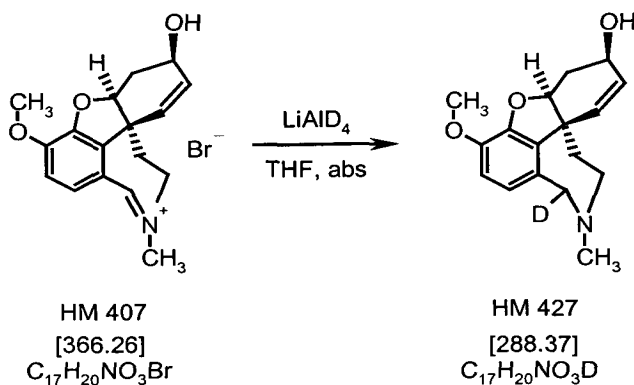
Niederschlags zugegeben. und gefällt. Das entstandene Al_2O_3 wurde abfiltriert, das Filtrat über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Es wurden 750 mg (96 % d. Th.) an Galanthamin als weißer Schaum erhalten.

5 DC: CHCl_3 : MeOH/ NH_3 (9:1)

^1H NMR (CDCl_3): δ 6.66-6.58 (m, 2H), 6.08-5.94 (m, 2H), 4.58 (b, 1H), 4.15 (b, 1H), 4.06 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.66 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.25 (ddd, J = 14.4, 2.2, 1.9 Hz, 1H), 3.05 (ddd, J = 14.9, 3.1, 3.1 Hz, 1H), 2.68 (ddd, J = 15.7, 1.8, 1.8, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.15-1.90 (m, 2H), 1.55 (ddd, J = 13.7, 4.1, 2.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 145.8 (s), 144.1 (s), 133.1 (s), 129.2 (s), 127.6 (d), 126.8 (d), 122.1 (d), 111.1 (d), 88.7 (d), 62.0 (d), 60.4 (t), 55.8 (q), 53.7 (t), 48.2 (s), 41.9 (q), 33.4 (t), 29.9 (t)

Beispiel 130b:

15 **(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11-Pentahydro-12-deutero-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-f][2]benzazepin-6-ol, (12-Deuterogalanthamin, SPH-1520)**



20 Zu einer Suspension von Galanthaminiumbromid HM 407 (250 mg, 0.683 mmol) in absolutem Tetrahydrofuran (15 mL) wurde Lithiumaluminiumdeuterid (28 mg, 0.68 mmol) hinzugefügt und für 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde überschüssiges Lithiumaluminiumdeuterid mit Ethylacetat zersetzt und mit Deuteriumoxid (12 mg, 0.68 mmol) Al_2O_3 gefällt. Das entstandene Al_2O_3 wurde abfiltriert, das Filtrat über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Es wurden 100 mg (51% d. Th.) an HM 427 als weißer Schaum erhalten.

25

DC: CHCl_3 : MeOH/ NH_3 (9:1)

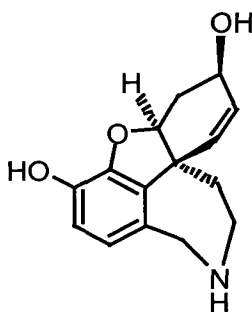
30 ^1H NMR (CDCl_3): δ 6.66-6.58 (m, 2H), 6.08-5.94 (m, 2H), 4.58 (b, 1H), 4.14 (b, 1H), 4.06 (d, J = 15.2 Hz, 0.5H), 3.78 (s, 3H), 3.66 (d, J = 15.2 Hz, 0.5H), 3.25 (ddd, J = 14.4, 2.2, 1.9 Hz, 1H), 3.05 (ddd, J = 14.9, 3.1, 3.1 Hz, 1H), 2.68 (ddd, J = 15.7, 1.8, 1.8, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.15-1.90 (m, 2H), 1.55 (ddd, J =

13.7, 4.1, 2.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 145.8 (s), 144.1 (s), 133.1 (s), 129.2 (s), 127.6 (d), 126.8 (d), 122.1 und 122.0 (d), 111.1 (d), 88.7 (d), 62.0 (d), 60.4 (t), 55.8 (q), 53.8 und 53.7 (t), 48.2 (s), 42.1 und 41.9 (q), 33.8 und 33.7 (t), 29.9 (t)

- 5 LC/MS: 30*2.1 mm Zorbax SB C18 3 μm , 40% MeOH für 2 Min. auf 100% @ 10 Min. für 10 Min; Rest H_2O bei 0.5 ml/Min, UV 210, 250, 280 und 310 nm, ein einziger Peak (RT ca. 6.0 min). PI-MS m/z 289 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 271 ($[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$). NI-MS m/z 287 ($[\text{M}-\text{H}]^-$), 269 ($[\text{M}-\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^-$).

Beispiel 131:

10 Norsanguinine (SPH-1486)



Eine Lösung von Norgalanthamin (1.0 g, 3.66 mmol) in 40 ml absolutem THF wird bei Raumtemperatur mit 17 ml L-Selectrid[®] (1 M in THF) versetzt und 24 Stunden bei Siedetemperatur gerührt.

15

Man kühlt auf Raumtemperatur ab, versetzt mit Essigsäureethylester (20 ml), dann mit Wasser (100 ml) und trennt die Phasen. Die organische Phase wird mit Wasser (4 x 20 ml) extrahiert, die vereinigten wäßrigen Phasen mit Essigsäureethylester (2 x 20 ml) extrahiert und der nach Eindampfen verbliebene Rückstand über Säulenchromatographie (100 g) Kieselgel, Chloroform : Ammoniak = 90 : 9 : 1) gereinigt und unter Aceton kristallisiert. Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (0.78 g, 82.3%).

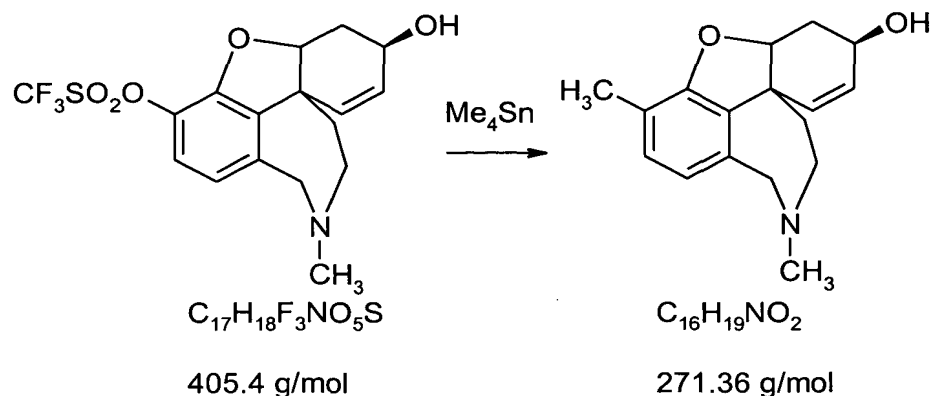
20

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6.52-6.37 (m, 2H), 6.03 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.78 (dd, $J = 10.3$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.90 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 3.25-2.92 (m, 2H), 2.24-2.90 (m, 2H), 2.39 (d, $J = 14$ Hz, 2H);
 ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 145.6 (s), 140.4 (s), 133.0 (s), 132.3 (s), 127.7 (d), 127.6 (d), 119.6 (d), 114.8 (d), 86.5 (d), 60.1 (d), 53.1 (t), 48.3 (s), 46.6 (t), 40.2 (t), 30.8 (t)

25

Beispiel 132:

30 (4a,S,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (SPH-1487)



- 5 (4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-trifluormethylsulfonyloxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef[2]benzazepin-6-ol (200 mg, 0.49 mmol), Tetramethylstannan (106 mg, 0.59 mmol), wasserfreies Lithiumchlorid (62 mg, 1.47 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (28 mg, 0.025 mmol, 0.05 Äquivalente) werden in absolutem DMF (3 ml) 24 Stunden bei 100°C gerührt. Man verteilt zwischen Wasser (20 ml) und Essigsäureethylester (30 ml), extrahiert, die wäßrige Phase mit
- 10 Essigsäureethylester (5 x 30 ml), wäscht die vereinigten, organischen Phasen mit Wasser (3 x 10 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (15 ml) und reinigt den nach Eindampfen erhaltenen Rückstand durch Säulenchromatographie (20 g Kieselgel, Chloroform : Methanol : Ammoniak = 96 : 3 : 1). Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (102 mg, 77%).
- MT-298 JOS 1711

15 $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot 0.25 \text{H}_2\text{O}$

Berechnet: C, 74.02; H, 7.86; N, 5.08

Gefunden: C, 73.77; H, 7.67; N, 5.04

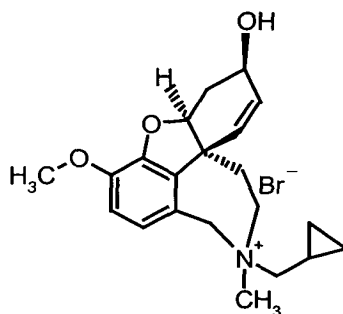
- ^1H NMR (CDCl_3): δ 6.90 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 6.00 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 4.11 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.30 (t, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.08 (d, $J = 12.7$ Hz), 2.66 (dd, $J = 15.2$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.17-2.00 (m, 2H), 1.57 (dd, $J = 13.3$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H);
- ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 156.4 (s), 135.3 (s), 131.6 (s), 130.1 (d), 127.7 (d), 127.6 (d), 122.0 (d), 119.8 (s), 88.1 (d), 62.7 (d), 61.3 (t), 54.2 (t), 48.5 (s), 42.4 (d), 33.9 (t), 30.4 (t), 15.3 (q).

Beispiel 136:

SPH-1146 TK 66/1

(-) Cyclopropylmethylgalanthaminiumbromid

5



Herstellung analog Beispiel 90-99, Schmp. 230 – 237 °C

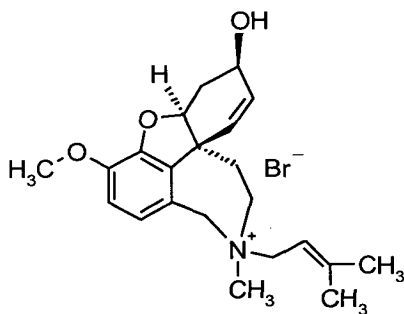
10 $\alpha_D^{20} = -110^\circ$ (C=1,5 in Wasser)

Beispiel 137:

SPH-1149 HM 104

(-) (3-Methylbut-2-en-1-yl)-galanthaminiumbromid

15



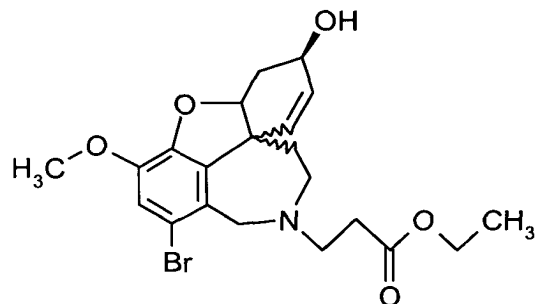
Herstellung analog Beispiel 90-99, Schmp. 198-201 °C

20 $\alpha_D^{20} = -118.2^\circ$ (1,5 in Wasser)

Beispiel 138:

SPH-1162 Cl 2-1 3au

3-((6R)-1-Brom-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)propansäureethylester



Herstellung analog Beispiel 143

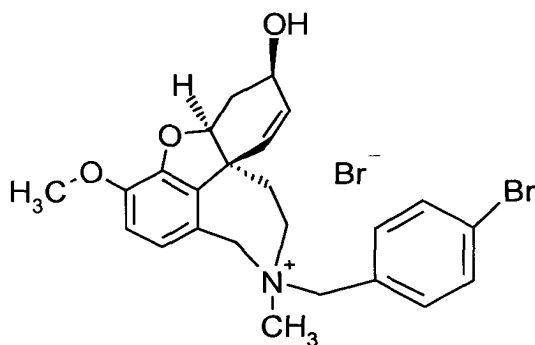
Reaktionszeit: 8 h, Ausbeute: 80% farbloser Schaum

- 5 Gleiches Grundgerüst wie Beispiel 143, hier nur Angabe der dazu unterschiedlichen Signale:
1H-NMR (CDCl₃) δ 4.13 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.85 (t, 7.0 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 6 Hz, 3H);
13C-NMR(CDCl₃) δ 172.4 (s), 60.3 (t), 57.3 (t), 32.9 (t), 14.1 (q).

10 **Beispiel 139:**

SPH-1184 LCz 225/1

(-) (4-Bromphenyl)methylgalanthaminiumbromid hemihydrat



15

Herstellung analog Beispiel 90-99,

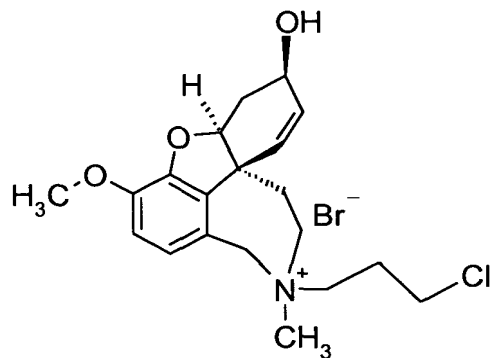
Ber.: C 52.77, H 5.17, N 2.56

Gef.: C 52.45, H 5.15, N 2.52

20 **Beispiel 140:**

SPH-1191 LCz 205

(-) (3-Chlorpropyl)-galanthaminiumbromid . 1.25 H₂O



Herstellung analog Beispiel 90-99,

Ber.: C 51.40, H 6.36, N 3.00

Gef.: C 51.08, H 6.07, N 2.92

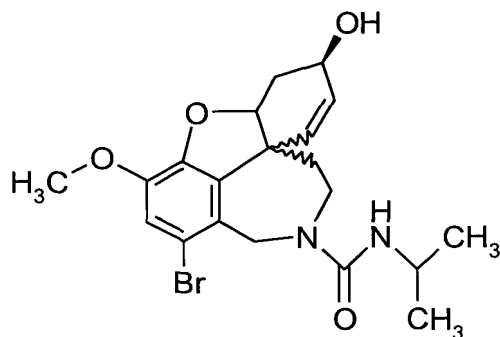
5

Beispiel 141:

SPH-1208 CB 2

(6R)-1-Brom-6-hydroxy-N¹¹-isopropyl-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carbonsäureamid

10



Herstellung analog Beispiel 142, Ausbeute: 96 %;

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.87 (s, 1H), 6.04 (dd, J = 16.0; 10.0 Hz, 2H), 4.88 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.28 (d, J = 18.0, 1H), 4.13 (b, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.26 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.67 (dd, J = 16.0; 3.0 Hz, 1H), 2.29 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.72 (d, J = 17 Hz, 1H); 1.12 (dd, J = 20.0; 5.0 Hz, 6H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 156.0 (s), 146.5 (s), 144.9 (s), 133.8 (s), 128.6 (d), 128.2 (s), 127.5 (s), 125.8 (d), 115.1 (d), 112.3 (d), 88.5 (d), 61.6 (d), 56.1 (q), 50.3 (t), 49.1 (s), 45.2 (t), 42.7 (d), 36.6 (t), 29.6 (t)

20 23.4 (q), 23.0 (q). Anal. (C₂₀H₂₅BrN₂O₄·0.3 H₂O)

Ber. C 54.26 H 5.83 N 6.33

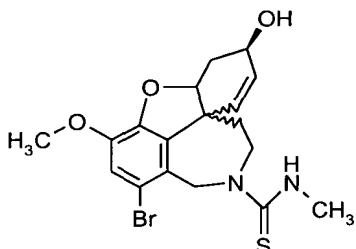
Gef. C 54.28 H 5.79 N 6.14

Beispiel 142:

SPH-1209 CB 5

(6R)-1-Brom-6-hydroxy-3-methoxy- N11-methyl 5,6,9,10-tetrahydro-4aH- [1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-thiocarbonsäureamid

5



Zu einer gerührten Lösung von Bromnorgalanthamin (0.2 g, 0.57 mmol) in Toluol (10 mL) wurde Methylisothiocyanate (42.0 mg, 0.57 mmol) zugetropft und 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt.

Nach Eindampfen wurde der Rückstand in 2 N HCl (20 mL) aufgenommen und mit AcOEt (1 x 10 mL) gewaschen. Die wäßrige Lösung wurde mit konzentriertem Ammoniak auf einen pH > 8.5 gebracht und mit AcOEt (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft, wodurch das Produkt in Form farbloser Kristalle vom Schmelzpunkt 183 – 185°C erhalten wurde (0.22 g, 99 %); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.35 (b, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.10 (m, 2H), 5.50 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.69 (b, 1H), 4.52 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.17 (b, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (t, J = 18.0 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 2.72 (dd, J = 18.8; 2.0 Hz, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.79 (d, J = 12.0 Hz, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 181.5 (s), 146.8 (s), 145.4 (s), 133.9 (s), 128.9 (d), 128.2 (s), 125.5 (d), 115.3 (d), 112.5 (d), 88.6 (d), 61.5 (d), 56.2 (q), 51.7 (t), 51.2 (t), 48.9 (s), 35.8 (t), 33.0 (q), 29.6 (t).

Anal. (C₁₈H₂₁BrN₂O₃·0.5 H₂O)

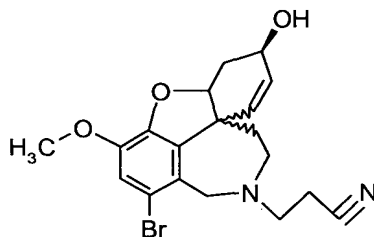
Ber. C 50.83 H 4.98 N 6.59

Get. C 50.73 H 5.02 N 6.63

B ispiel 143:

SPH-1210 CB 4

3-((6R)-1-Brom-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)propanitril



Zu einer Lösung von Norgalanthamin (200 mg, 0.57 mmol) in 50% EtOH (20 mL) wurde Acrylnitril

(0.05 mL, 0.85 mmol) und Calciumchlorid (200 mg, 1.80 mmol) zugefügt und die Reaktion 3 h unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktion wurde aufkonzentriert, der Rückstand in 2 N HCl (50 mL) aufgenommen und mit EtOAc (3 x 25 mL, organische Phase verwerfen) gewaschen. Die wäßrige Lösung wurde mit konz. NH₃ auf pH >8.5 gebracht und mit Methylenchlorid (3 x 25 mL) extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung (200 mL) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft und das Produkt als fahlblosser Schaum 220mg (95.7%) erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.90 (s, 1H), 6.04 (dd, J₁ = 16.0 Hz, J₂ = 10.0 Hz, 2H), 4.60 (b, 1H), 4.38 (d, J = 16.0, 1H), 4.12 (b, 1H), 4.08 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.47 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 2.80 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.60 (d, J = 10.0 Hz, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 145.6 (s), 144.5 (s), 134.1 (s), 128.4 (d), 127.1 (s), 126.1 (d), 118.6 (s), 115.8 (d), 114.3 (d), 88.7 (d), 61.7 (d), 56.1 (q), 54.9 (t), 52.0 (t), 48.9 (s), 47.2 (t), 33.3 (t), 29.7 (t), 16.8 (t).

Anal. (C₁₉H₂₁BrN₂O₃)

Ber. C 56.31 H 5.22 N 6.91

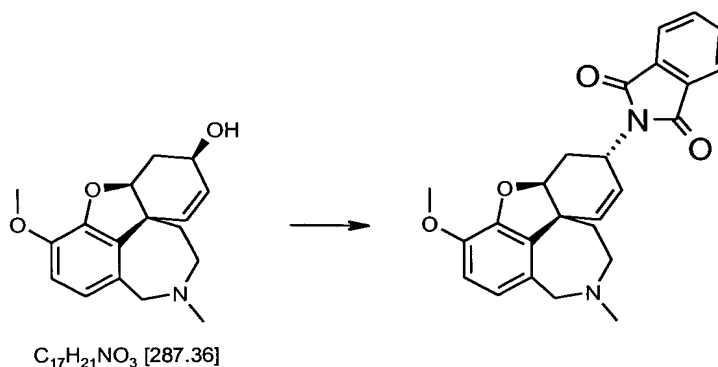
Gef. C 56.53 H 5.44 N 6.64

Beispiel 144

SPH-1227

[4aS-(4α,6α,8αR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-f][2]benzazepin-6-amin

Schritt 1



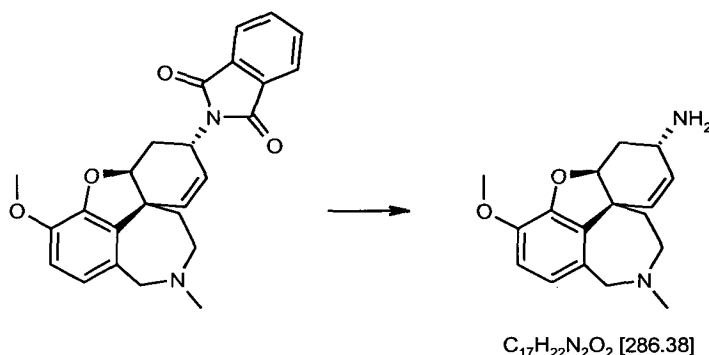
Eine Lösung von 300 mg (1.05 mmol) Galanthamin, 208 mg (1.20 mmol) Azadicarbonsäurediethylester, 314 mg (1.20 mmol) Triphenylphosphin und 1.20 mmol Phthalimid in 30 ml absolutem Tetrahydrofuran wird 24 Std. bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird das Tetrahydrofuran abrotiert, der Rückstand in 30 ml 2 N Salzsäure aufgenommen, dreimal mit je 30

ml Essigsäureethylester gewaschen und mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht. Danach wird die Lösung dreimal mit je 30 ml Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt wird mittels FLC (15 g Kieselgel, Laufmittel: CHCl_3 : MeOH = 97:3) gereinigt.

83 % farblose Kristalle, Schmp.: 60 - 63°C

DC: CHCl_3 : MeOH = 9:1

Schritt 2



Zu einer auf -5°C gekühlten Lösung von 0.72 mmol Edukt in 5 ml absolutem Methanol werden 146 mg (1.44 mmol) Triethylamin sowie 162 mg (1.58 mmol) 3-(Dimethylamino)propylamin zugetropft. Anschließend läßt man das Reaktionsgemisch bei Raumtemp. 24 Stdn. rühren und rotiert sodann Methanol, Triethylamin und 3-(Dimethylamino)propylamin ab. Das erhaltene Rohprodukt wird über FLC (15 g Kieselgel, Laufmittel: CHCl_3 : MeOH = 9:1 mit 0.5 % konzentriertem wäßrigen Ammoniak) gereinigt, wodurch farblose Kristalle vom Schmp. 119 - 121°C mit einem Drehwert von $\alpha_D^{20}[\text{c} = 0.1, \text{CHCl}_3] = -264^\circ$ an Produkt erhalten werden.

DC: CHCl_3 : MeOH = 9:1

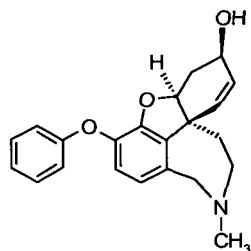
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.56 - 1.89, m, 2H; 2.78, m, 1H; 3.02, m, 1H; 3.24, m, 1H; 3.48, m, 1H; 2.32, s, 1H; 3.83, s, 1H; 3.63, d, 1H; 4.07, d, 1H; 4.62, b, 1H; 4.98, b, 1H; 5.74, d, 1H; 6.11, d, 1H; 6.54, d, 1H; 6.64, d, 1H.

Beispi I 145:

SPH-1273 CB 99

(4aS,6R,8aS)-11-Methyl-phenoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-

ef][2]benzazepin-6-ol



- 5 Zu einer Lösung von 1.0g (3.6mmol) O-Demethylgalanthamin in 50 ml Dichlormethan wurden 0.44 g (3.6 mmol) Benzolborsäure, 2.5ml (9mmol) Triethylamin, 0.67 g (3.6 mmol) Kupfer(II)acetat und 1 g Molsieb (4Å, zerkleinert) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 44h bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoffe wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde 2 mal mit je 30 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat – Lösung extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit 3 mal mit je 30 ml
- 10 Methylenchlorid rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde abdestilliert. Das Rohprodukt (0.55 g 43.7 % d. Th.) wurde mittels Säulenchromatographie (CHCl₃: MeOH = 95:5) gereinigt.
- Ausbeute : 0.3 g (23.8% d. Th.)

15 DC: CHCl₃ : CH₃OH = 9:1

CB 99:

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.29 (m, 2H), 7.04 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.73 (dd, J₁ = 31.6 Hz, J₂ = 8.7 Hz, 2H), 6.03 (m, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.51 (b, 1H), 4.17 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.33 (t, J = 13.0 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.62 (d, J = 13.8 Hz, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ 157.3 (s), 148.1 (s), 139.6 (s), 134.2 (s), 129.6 (2*d), 128.1 (d), 126.2 (d), 122.8 (d), 122.7 (d), 120.2 (d), 116.8 (d), 88.7 (d), 61.7 (d), 59.9 (t), 53.2 (t), 48.1 (s), 41.2 (q), 32.8 (t), 29.7 (t).

Anal. (C₂₂H₂₃NO₃* 0.2 CHCl₃)

Ber. C 71.43H 6.26 N 3.75

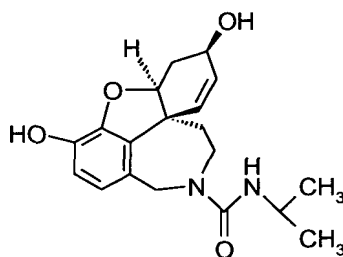
25 Gef. C 71.43H 6.61 N 3.84

Beispiel 146:

SPH-1288 HM 112, DD 13

(6R)-3,6-Dihydroxy-N¹¹-isopropyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-

30 11(12H)-carbonsäureamid



Zu einer Lösung von 1.6 mmol Edukt in 17 ml absolutem Dichlormethan wurde unter Argon bei -5°C eine Lösung von 0,42 ml (4,3 mmol) Bortribromid in 4 ml absolutem Dichlormethan langsam zugetropft. Nach 3 Stunden Rühren bei -5 bis 0°C wurde das Reaktionsgemisch auf 20 ml Wasser gegossen und mit Natriumhydrogencarbonat gesättigt. Die wäßrige Phase wurde 4 mal mit je 15 ml n-Butanol extrahiert und das Lösungsmittel wurde abdestilliert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (LM: $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH} = 97:3$) gereinigt und bei $50^{\circ}\text{C}/50$ mbar getrocknet.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6.57 (dd, $J_1 = 18.7$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 2H), 5.94 (dd, $J_1 = 21.4$ Hz, $J_2 = 10.4$ Hz, 2H), 4.90 (dd, $J_1 = 10.6$ Hz, $J_2 = 6.0$ Hz, 1H), 4.36 (m, 3H), 3.85 (m, 1H), 3.33 (t, $J = 12.1$ Hz, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.24 (m, 1H), 1.06 (dd, $J_2 = 21.3$ Hz, $J_2 = 6.5$ Hz, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 156.7 (s), 146.5 (s), 141.0 (s), 131.5 (s), 130.1 (s), 128.1 (d), 127.1 (d), 120.1 (d), 115.5 (d), 88.2 (d), 51.6 (t), 48.0 (s), 45.9 (t), 42.8 (d), 42.0 (d), 36.8 (t), 34.2 (t), 23.5 (q), 23.1 (q).

Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.8 \text{CHCl}_3$) (JOS 1622).

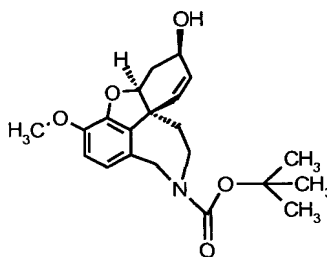
Ber. C 54.0 H 5.68 N 6.37

Gef. C 54.08 H 5.61 N 6.33

B ispiel 147:

SPH-1302 HM 203

(4aa,6 β ,8aR*)-4a,5,9,10-Tetrahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carbonsäure- 1,1-dimethylethylester (8d)



Zu einer Lösung von 12.0 g eines Gemisches von Norgalanthamin und Galanthamin im Verhältnis 94:6 (entsprechend 41.3 mmol Norgalanthamin) und 7.10 g (70.2 mmol) Triethylamin in 400 ml absolutem Tetrahydrofuran wurde innerhalb von 30 Minuten eine Lösung von 9.00 g (41.30 mmol) Pyrokohlensäure-di-tertär-butylester in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran unter Eiskühlung zugetropft. Nach 10 Minuten wurde die Eiskühlung entfernt und für 16 Stunden bei

Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das organische Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen, dreimal mit je 150 ml 1 N wässriger Salzsäure, dreimal mit je 200 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und zweimal mit je 200 ml ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Das Lösungsmittel wurde über Natriumsulfat getrocknet,

- 5 eingedampft und das Rohprodukt mittels MPLC gereinigt; Laufmittel: Chloroform : Methanol 99 : 1 → 90:10. Es wurden 11.2 g weißer Schaum an HM 203 erhalten (73 % d. Th.)

DC: CHCl₃ : MeOH/NH₃ 9 : 1

- 10 ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 1.35-1.45 (m, 9H), 1.75 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.69 (b, 1H), 3.30 (b, 1H), 3.85 (OCH₃, s, 3H), 4.08-4.17 (m, 3H), 4.60 (b, 1H), 5.97-6.06 (m, 2H), 6.70-6.78 (m, 2H)

Anal. (C₂₁H₂₇NO₅ · 0.4 MeOH)

Ber. C 66.54 H 7.46 N 3.63

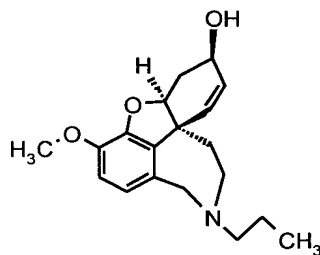
- 15 Gef. C 66.59 H 7.59 N 3.47

B ispiel 149:

SPH-1339 HM 264-1

(4aS,6R,8aS)-11-propyl-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol

- 20



Methode 1:

- 25 Eine Lösung von 250 mg (0.92 mmol) (-)-Norgalanthamin und 160 mg (2.76 mmol) Propanal in 20 ml absolutem Acetonitril wurden portionsweise mit 145 mg (2.3 mmol) Natriumcyanoborhydrid versetzt und für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden nochmals 145 mg (2.3 mmol) Natriumcyanoborhydrid portionsweise hinzugefügt und das Reaktionsgemisch für weitere 6 Stunden gerührt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels erfolgte die Aufarbeitung nach Vorschrift A1.
- 30 Die weitere Reinigung erfolgte mittels MPLC (Laufmittel: Chloroform : Methanol/NH₃ = 95 : 5). Es wurden 200 mg (70 % d. Th.) an HM 264 erhalten.

DC: CHCl₃ : MeOH/NH₃ 9 : 1

Methode 2:

Eine Lösung von 200 mg (0.73 mmol) (-) Norgalanthamin und 120 mg (1.46 mmol) Natriumacetat in 12 ml Wasser, 4 ml absolutem Ethanol und 0.62 ml Eisessig wurde auf 0°C gekühlt, mit 211 mg (3.65 mmol) Propanal versetzt und für 5 Minuten gerührt. Anschließend wurden 138 mg (3.65 mmol) Natriumborhydrid in 10 mg Portionen zugegeben. Nach 20 Minuten wurden weitere 211 mg (3.65 mmol) Propanal und 138 mg (3.65 mmol) Natriumborhydrid zugegeben und für 30 Minuten gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch wie in Vorschrift A1 beschrieben aufgearbeitet. Es wurden 210 mg (91 % d. Th.) an HM 264 erhalten.

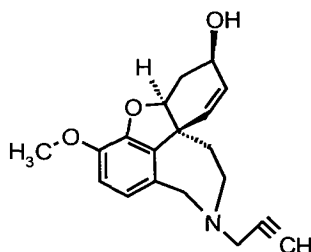
DC: CHCl₃: MeOH/NH₃ 9 : 1

¹H-NMR (CDCl₃, 200.13 MHz): δ 0.88 (t, J = 7.2, 3H), 1.96-2.11 (m, 2H), 2.45 (sextett, J = 7.8, J = 4.6, J = 5.0 Hz, 2H), 2.68 (ddd, J = 15.7, J = 1.8, J = 1.8, 1H), 3.18 (ddd, J = 14.9, J = 3.1, J = 3.1 Hz, 1H), 3.35 (ddd, J = 14.4, J = 2.2, J = 1.9, 1H), 3.80 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.10 (d, J = 15.3, 1H), 4.12 (b, 1H), 4.60 (b, 1H), 5.96-6.13 (m, 2H), 6.61 (d, J = 8.2, 1H), 6.68 (d, J = 8.2, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50.32 MHz): δ 11.8 (q), 20.5 (t), 29.9 (t), 32.9 (t), 48.4 (s), 51.4 (t), 53.5 (t), 55.8 (q), 57.7 (t), 62.0 (d), 88.6 (d), 111.1 (d), 121.9 (d), 127.0 (d), 127.4 (d), 129.6 (s), 133.1 (s), 143.9 (s), 145.7 (s)

Beispiel 150:

SPH-1340 HM 265-1

N-Demethyl-N-propargyl-galanthamin (



Eine Lösung aus 0.50 g (1.83 mmol) (-)Demethylgalanthamin, 0.51 g (3.66 mmol) Kaliumcarbonat und 0.55 g (3.66 mmol) Natriumiodid in 25 ml Dimethylformamid wurde mit 2.20 mmol Reagens versetzt und für sechs Stunden auf 70-80°C erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde in 50-100 ml 2 N wässriger Salzsäure aufgenommen und zweimal mit je 40-70 ml Essigsäureethylester gewaschen. Anschließend wurde mit konz. wässrigem Ammoniak basisch gemacht und dreimal mit je 40-70 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 40-70 ml ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft.

Die weitere Reinigung erfolgte mittels MPLC (Laufmittel: Chloroform : Methanol/NH₃ = 95 : 5)

Ausbeute: 0.26 g (46 % d. Th.) farbloses Öl

DC: CHCl₃ : MeOH/NH₃ 9 : 1

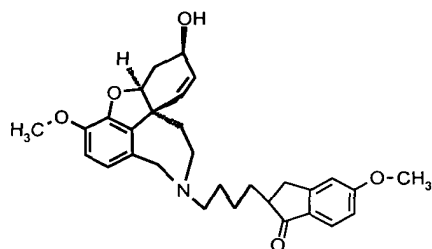
5

¹H-NMR (CDCl₃, 200.13 MHz): δ 1.53 (ddd, J = 13.8, J = 3.7, J = 2.1, 1H), 1.89-2.09 (m, 4H), 2.27 (t, J = 2.3, 2H), 2.65 (ddd, J = 15.8, J = 1.6, J = 1.6, 1H), 3.15-3.43 (m, 2H), 3.79 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.11 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.13 (b, 1H), 4.58 (b, 1H), 5.91-6.09 (m, 2H), 6.63 (b, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50.32 MHz): δ 29.9 (t), 34.5 (t), 44.2 (t), 48.0 (s), 51.5 (t), 55.8 (q), 58.2 (t), 61.9 (d), 72.8 (s), 79.4 (d), 88.6 (d), 111.3 (d), 122.0 (d), 126.8 (d), 127.6 (d), 128.7 (s), 132.9 (s), 144.1 (s), 145.8 (s)

10

Beispiel 151:

SPH-1357 MF 8



15

Herstellung analog Beispiel 6/Stufe 3, jedoch unter Verwendung von 2-(4-Brombutyl)-5-methoxyindan-1-on, farbloser Schaum.

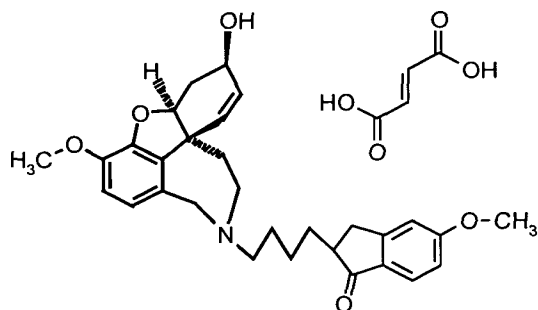
20 ¹H-NMR (ppm, CDCl₃): δ 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.62 (dd, J₁ = 12.9 Hz, J₂ = 8.4 Hz, 2H), 6.04 (m, 2H), 4.60 (b, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (m, 1H), 3.61 (d, J = 6.24 Hz, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.88 (d, J = 15.1, 5H), 2.52 (b, 1H), 2.07 (m, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.64-1.48 (m, 4H); ¹³C-NMR (ppm, CDCl₃): 207.0 (s), 165.3 (s), 162.5 (s), 156.6 (s), 145.8 (s), 144.1 (s), 133.1 (s), 129.5 (s), 127.6 (d), 126.9 (d), 122.0 (d), 115.2 (d), 111.2 (d), 109.6 (d), 88.7 (d), 62.0 (t), 57.6 (t), 55.9 (q), 55.8 (q), 51.5 (t), 48.4 (d), 47.6 (d), 32.8 (t), 31.5 (t), 29.9 (t), 29.6 (t), 27.4 (t), 25.1 (t).

25

Beispiel 155:

SPH-1377 BK-34-2

30 2-[4-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl]butyl]-5-methoxyindan-1-on, fumarat



Herstellung aus Beispiel 151 analog Beispiel 7/Herstellung des Fumarats.

Schp.: 107-110°C

5

$C_{30}H_{35}NO_5$ 5/4 $C_4H_4O_4$ 1 H_2O

Berechnet C, 64.07 H, 6.44 N, 2.11

Gefunden C, 64.26 H, 6.41 N, 2.23

10

1H -NMR (ppm, $CDCl_3$): δ 7.56 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.98 (d, J = 10 Hz, 1H), 6.80 (m, 2H), 6.63 (s, 2H), 6.13 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.89 (m, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.07 (b, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.52 (t, J = 12 Hz, 1H), 3.31 (m, 2H), 2.69 (m, 5H), 2.30 (d, J = 12 Hz, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.38 (m, 3H); ^{13}C -NMR (ppm, $CDCl_3$): 206.3 (s), 166.9 (s), 165.3 (s), 157.2 (s), 146.3 (s), 144.6 (s), 133.1 (d), 129.7 (s), 129.4 (s), 126.4 (d), 125.1 (d), 122.5 (d), 115.8 (d), 112.7 (d), 110.3 (d), 86.8 (d), 65.3 (t), 60.0 (t), 56.1 (q), 55.8 (q), 51.1 (t), 47.5 (d), 46.9 (d), 32.5 (t), 32.5 (t), 31.9 (t), 31.2 (t), 30.8 (t), 24.9 (t), 24.2 (t).

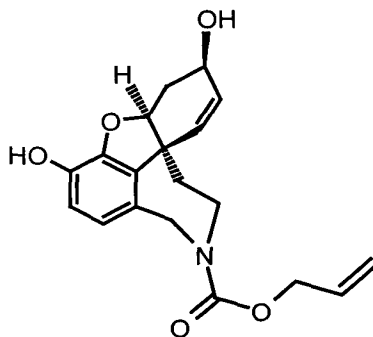
15

Beispiel 157:

20

SPH-1515

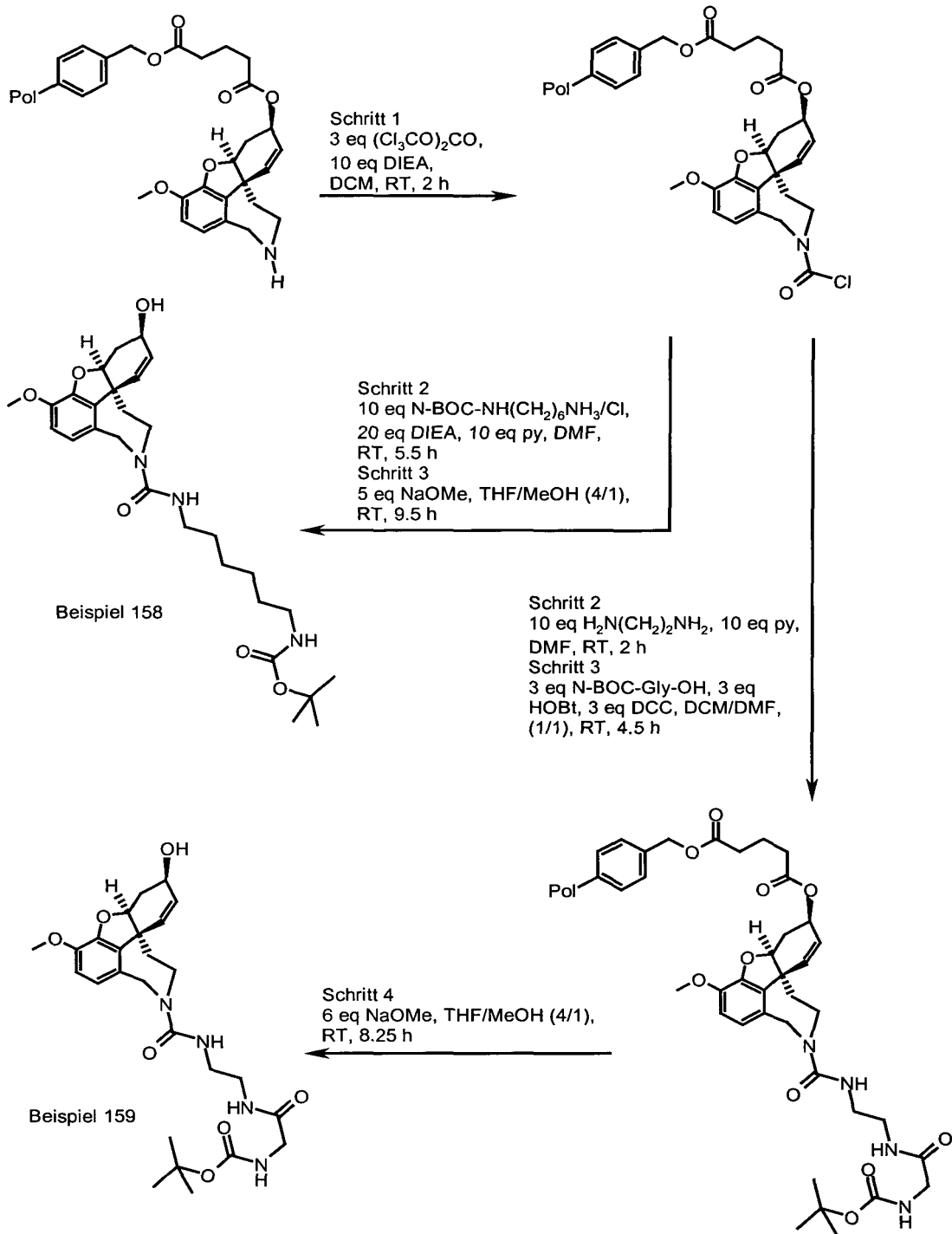
(4aS,6R,8aS)-3,6-Dihydroxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)carbonsäureallylester (ML-7)



25

- Zu einer Suspension von 0.788 g (0.552 g, 2.13 mmol) Norsanguinin (HPLC-Reinheit 70 %) und 10 ml absolutem Dichlormethan werden unter Inertgasatmosphäre mittels einer Spritze über ein Septum 2.11 ml (1.538 g, 19.3 mmol) Triethylamin und 0.81 ml (0.693 g, 6.384 mmol) Trimethylsilylchlorid zugespritzt, und die Suspension wird drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Währenddessen fällt ein flockiger Niederschlag aus. Dann werden 0.34 ml (0.385 g, 3.192 mmol) Chlorameisensäureallylester unter Eisbadkühlung zugegeben (exotherm). Das Reaktionsgemisch wird innerhalb von zwei Stunden unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmt, indem man das Eisbad auftauen läßt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von 13 ml 2 N Salzsäure gestoppt, und die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird viermal mit jeweils 10 ml 2 N Salzsäure und einmal mit Kochsalzlösung gewaschen, die vereinigten wäßrigen Phasen werden einmal mit 20 ml Dichlormethan rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt (HPLC-Reinheit 87.5 %) mittels MPLC gereinigt (50 g Kieselgel, $\nu = 285$ nm, Chloroform/Methanol = 95/5). Nach dem Einengen und dem Trocknen im Hochvakuum wird das Produkt als gelbliches, hochviskoses Öl erhalten, welches beim Einengen aus Dichlormethan kristallisiert. Ausbeute: 0.443 g (1.29 mmol, 61 %), farbloser kristalliner Feststoff, ($M_w = 343.4$), DC: $R_f = 0.55$ (Chloroform/Methanol = 9/1), Schmp.: 197-198°C (Dichlormethan).
- $^1\text{H-NMR}$: (200.13 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7.66 (bs, 0.3 H), 6.52 – 6.76 (m, 2 H), 5.95 (bs, 2 H), 5.72 – 5.90 (m, 1 H), 5.06 – 5.36 (m, 2 H), 4.90 (d, $J = 12.7$ Hz, 0.5 H) und 4.79 (d, $J = 12.7$ Hz, 0.5 H), 4.51 (bs, 3 H), 4.00 – 4.41 (m, 3 H), 3.22 – 3.53 (m, 1 H), 3.13 (bs, 0.3 H), 2.58 (bd, $J = 13.4$ Hz, 1 H), 1.63 – 2.10 (m, 3 H), $^{13}\text{C-NMR}$: (50.32 MHz, CDCl_3 , TMS), δ 155.4 und 155.2 (s), 145.4 (s), 140.6 (s), 132.7 und 132.6 (d), 131.9 und 131.7 (s), 128.3 (s), 127.1 (d), 127.0 (d), 121.6 und 121.1 (d), 117.4 und 116.8 (t), 115.8 und 115.7 (d), 87.7 (d), 66.1 und 65.9 (t), 61.8 (d), 51.9 und 51.5 (t), 48.4 (s), 45.9 und 45.4 (t), 37.0 und 36.0 (t), 29.5 (t).

Schema zu Beispiel 158 und 159

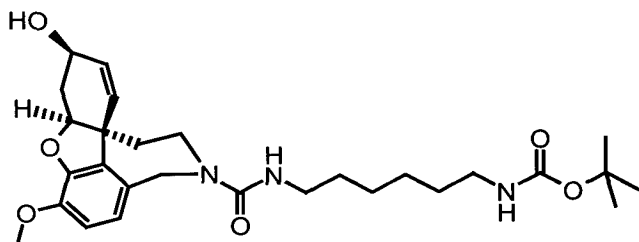


B ispiel 158

SPH-1522

(4aS,6R,8aS)-N¹¹-(N-*tert*-Butoxycarbonyl-6-aminoh xyl)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro-[3a,3,2-ef]-[2]benzazepin-11(12H)carboxamid (CK-52-6)

5



0.600 g (0.426 mmol) N-*tert*-Butoxycarbonylnorgalanthamin-6-yloxy-1,5-dioxopentyloxymethyl-Merrifieldharz werden in einer beiderseits verschließbaren 10-ml-Polyethylenfritte 30 Minuten in
10 ausreichend Dichlormethan gequollen und analog der Entschützungs-vorschrift für die Immobilisierung von N-*tert*-Butoxycarbonylnorgalanthamin (Beispiel 147) demaskiert und gewaschen (jeweils 6 ml Lösungsmittel). Anschließend wird das Harz analog der obigen Vorschrift mit 730 µl (0.551 g, 4.260 mmol) Ethyldiisopropylamin und 0.379 g (1.278 mmol) Triphosgen in 6 ml absolutem Dichlormethan umgesetzt. Nach dem Waschen und dem Trocknen
15 des Harzes im Vakuum über Nacht erhält man 0.653 g des N-Chlorocarbonylnorgalanthamin-6-yloxy-1,5-dioxopentyloxymethyl-Merrifieldharzes.

Nach dem Quellen des Harzes (0.103 g, 0.065 mmol) und dem Filtrieren wird es in einer Lösung aus 0.164 g (0.650 mmol) N-*tert*-Butoxycarbonyl-1,6-diaminohexanhydrochlorid, 222 µl (0.168 g,
20 1.300 mmol) Ethyldiisopropylamin, 0.053 µl (0.051 g, 0.650 mmol) Pyridin und 2.0 ml Dimethylformamid suspendiert (Um das Hydrochlorid zu lösen, wird die Lösung vorher erwärmt). Anschließend wird die Suspension bei Raumtemperatur 5.5 Stunden geschüttelt. Das Harz wird dreimal mit Dimethylformamid (2 min, 1 ml) und sechsmal mit Dichlormethan (2 min, 1 ml) gewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum wird das Harz in 2 ml Tetrahydrofuran für 30
25 Minuten geschüttelt und nach dem Filtrieren mit einer Lösung aus 0.059 g (0.018 g, 0.325 mmol) 30 %iger Natriummethanolat-Methanol-Lösung und 1.5 ml Tetrahydrofuran/Methanol (4/1) versetzt. Nach 9.5 Stunden Schütteln bei Raumtemperatur wird die Lösung abfiltriert, und das Harz dreimal mit jeweils 1.5 ml Dichlormethan/Methanol (1/1) und dreimal mit jeweils 1.5 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Filtrate werden mit methanolischer Salzsäure
30 neutralisiert, mit 10 ml Dichlormethan verdünnt, einmal mit 15 ml 2 N Salzsäure und zweimal mit jeweils 15 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Rotationsverdampfer unter verminderten Druck eingeeengt. Das Rohprodukt (0.051 g) wird mittels Säulenchromatographie (5 g Kieselgel, Chloroform/Methanol = 50/1) getrennt.

Nach dem Einengen erhält man ein farbloses Öl.

Ausbeute: 0.030 g (0.058 mmol, 89 %), farbloses Öl ($M_w = 515.7$)

5 DC $R_f = 0.47$ (Chloroform/Methanol = 9/1)

$^1\text{H-NMR}$: (200.13 MHz, CDCl_3 , TMS)

6.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 6.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 5.90 - 6.07 (m, 2 H), 4.23 - 4.70 (m, 5 H),
4.13 (bs, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.35 (t, $J = 13.5$ Hz, 1.0 H), 2.96 - 3.20 (m, 4 H), 2.67 (bd, $J =$
10 15.7 Hz, 1 H), 1.65 - 2.10 (m, 3 H), 1.42 (s, 9 H), 1.06 - 1.40 (m, 8 H)

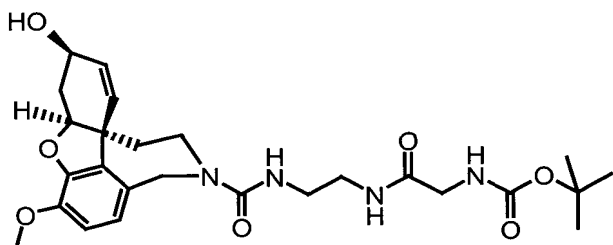
$^{13}\text{C-NMR}$: (50.32 MHz, CDCl_3 , TMS)

δ 157.2, 156.0, 147.0, 144.7, 132.5, 129.2, 128.1, 126.5, 120.2, 111.2, 88.4, 61.9, 55.9, 51.7,
15 48.5, 45.7, 42.1, 40.5, 39.3, 36.6, 30.0, 29.7, 28.4, 26.1, 23.5

HPLC: $t_{\text{Ret}} = 17.8$ min, 98.7 % (Merck Purospher-Säule, 4.0 mm x 125 mm, RP-18e, 5.0 μm , 1
ml/min, 285 nm, Acetonitril/ 20 mM $\text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{H}$ in H_2O (20/80 für 5 min, 20/80 \rightarrow 60/40
in 12 min, 60/40 für 5 min, v/v)

20 B ispiel 159

**N-t rt.-Butyloxycarbonylglycin-[4-[(4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-
[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl]-3-aza-4-oxobutyl]amid (CK-58-2)**



25

0.199 g (0.102 mmol) Norgalanthamin-6-yloxy-1,5-dioxopentyloxymethyl-Merrifieldharz werden in
einer beiderseits verschließbaren 5-ml-Polyethylenfritte 30 Minuten in 2 ml Dichlormethan
gequollen und nach dem Filtrieren in einer Lösung von 120 μl (0.091 g, 0.700 mmol) Ethyldiiso-
propylamin in 1.5 ml Dichlormethan suspendiert. Anschließend wird die Suspension mit einer auf
30 0°C gekühlten Lösung aus 0.062 g (0.210 mmol) Triphosgen und 0.5 ml Dichlormethan versetzt
und bei Raumtemperatur zwei Stunden geschüttelt. Das Harz wird dreimal mit Dichlormethan (2
min, 2 ml) und dreimal mit Dimethylformamid (2 min, 2 ml) gewaschen. Nachfolgend fügt man
eine Lösung aus 47 μl (0.042 g, 0.700 mmol) Ethylendiamin und 2.0 ml Dimethylformamid zu und

schüttelt die Suspension bei Raumtemperatur. Nach drei Stunden wird die Lösung abfiltriert, und das Harz sechsmal mit jeweils 2 ml Dimethylformamid (2 min) gewaschen (Der Kaiser-Test ist nicht auswertbar. Die Beads zeigen eine braunrote Färbung). Das Harz versetzt man mit einer Lösung aus 0.037 g (0.210 mmol) N-BOC-Glycin, 0.028 g (0.210 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol und 1 ml

5 Dimethylformamid und schüttelt die Suspension fünf Minuten. Anschließend werden 0.043 g (0.210 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, gelöst in 1 ml Dichlormethan, zugesetzt. Man schüttelt die Suspension drei Stunden bei Raumtemperatur, filtriert das Harz und wäscht es dreimal mit Dimethylformamid (2 ml, 2 min) und sechsmal mit Dichlormethan (2 ml, 2 min). Nach dem Trocknen im Vakuum erhält man 0.239 g Harz, welches in Tetrahydrofuran für 30 Minuten

10 geschüttelt und nach dem Filtrieren mit einer Lösung aus 0.076 g (0.023 g, 0.63 mmol) 30 %ger Natriummethanolat-Methanol-Lösung und 2.0 ml Tetrahydrofuran/Methanol (4/1) versetzt wird. Nach 8.25 Stunden Schütteln wird die Lösung abfiltriert, und das Harz dreimal mit jeweils 2 ml Dichlormethan/Methanol (1/1) und dreimal mit jeweils 2 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Filtrate werden mit methanolischer Salzsäure neutralisiert, mit 10 ml Dichlormethan

15 verdünnt, zweimal mit 15 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Rotationsverdampfer unter verminderten Druck eingeeengt. Das Rohprodukt (0.064 g) wird mittels Säulenchromatographie (5 g Kieselgel, Chloroform/Methanol = 25/1 □ 15/1) getrennt. Nach dem Einengen erhält man ein farbloses Öl.

20 Ausbeute: 0.030 g (0.025 g, 0.048 mmol, 47 %), farbloses Öl ($M_w = 516.6$)

DC $R_f = 0.38$ (Chloroform/Methanol = 9/1)

$^1\text{H-NMR}$: (200.13 MHz, CDCl_3 , TMS)

25 δ 6.90 (bs, 1 H), 6.83 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 6.60 - 6.71 (m, 1 H), 5.88 - 6.08 (m, 2 H), 5.39 (bs, 1 H), 5.19 (bs, 1 H), 4.50 - 4.70 (m, 2 H), 4.04 - 4.34 (m, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.70 (d, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 3.65 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 3.11 - 3.49 (m, 5 H), 2.68 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 2.41 (d, $J = 10.9$ Hz, 1 H), 1.65 - 2.09 (m, 3 H), 1.44 (s, 9 H)

30 HPLC: $t_{\text{Ret}} = 15.2$ min, 82.3 % (Merck Purospher-Säule, 4.0 mm x 125 mm, RP-18e, 5.0 μm , 1 ml/min, 285 nm, MeOH/ H_2O (5/95 für 5 min, 5/95 \rightarrow 100/0 in 15 min (konvex), 100/0 für 10 min, v/v)

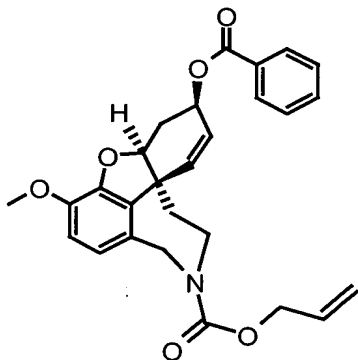
LC/MS: $t_{\text{Ret}} = 30.6$ min, (Phenomenex Luna-Säule, 3.0 mm x 50 mm, RP-18, 3.0 μm , 0.8 ml/min, Methanol/ H_2O (10/90 für 2 min, 10/90 \rightarrow 100/0 in 15 min, 100/0 für 5 min, v/v)

35 APCI-PI-MS

517 (17), 499 (5), 461 (55), 443 (39), 417 (100), 399 (18), 274 (43), 256 (16)

SPH-1524

(4aS,6R,8aS)-6-(Benzoyloxy)-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-f][2]benzazepin-11(12H)-yl)carbonsäure allyl ester (CK-65-1)



5

0.075 g (0.210 mmol) N-Allyloxycarbonylnorgalanthamin, 0.475 g (2.098 mmol) Benzoessäureanhydrid und 0.013 g (0.105 mmol) Dimethylaminopyridin werden in 2 ml Dichlormethan vorgelegt und anschließend mit 0.185 ml (0.136 g, 1.049 mmol) Ethyldiisopropylamin versetzt. Nach 13 Stunden bei Raumtemperatur wird die Lösung mit 5 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung aufgenommen, dreimal mit jeweils 5 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 10 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, zweimal mit 10 ml 2 N Salzsäure und zweimal mit 10 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Rotationsverdampfer unter verminderten Druck eingeeengt. Der Rückstand wird zweimal jeweils 10 ml Petrolether digeriert, und die Lösung wird abdekantiert. Der Rückstand (0.100 g) wird durch Säulenchromatographie (10 g Kieselgel, Laufmittel = Petrolether/Essigsäureethylester = 2/1) gereinigt.

20 Ausbeute: 0.066 g (0.080 mmol, 68 %), farbloser Schaum ($M_w = 461.5$)

DC: $R_f = 0.52$ (Essigsäureethylester/Petrolether = 2/1)

mp.: 45 – 49°C (Essigsäureethylester/Petrolether = 2/1)

25

IR: KBr

ν (cm⁻¹) 2946 (m), 1708 (s), 1509 (m), 1483 (m), 1276 (s), 1108 (m), 1056 (m), 714 (m)

¹H-NMR: (200.13 MHz, CDCl₃, TMS)

30

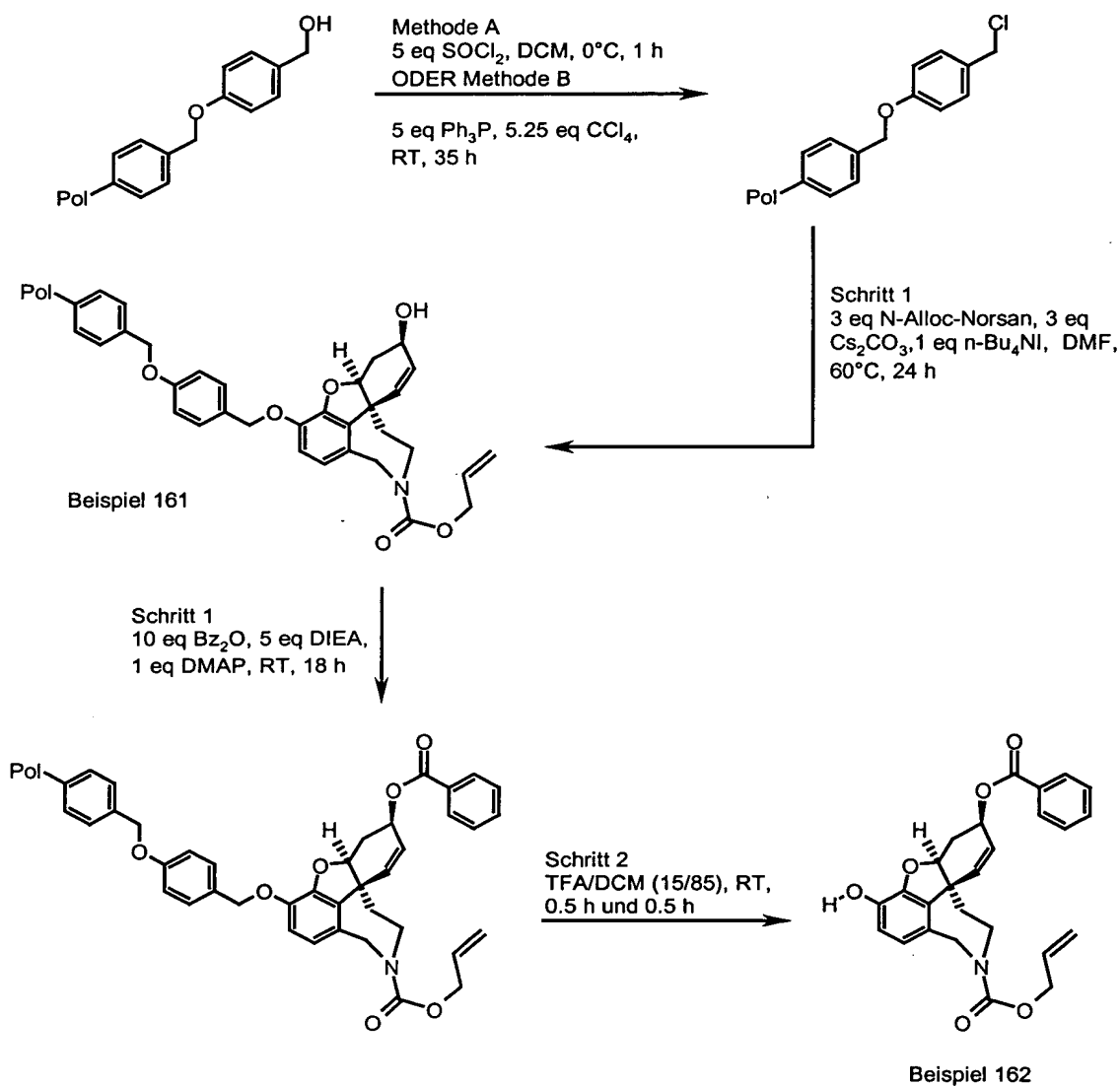
δ 8.06 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 7.29 - 7.61 (m, 3 H), 6.59 - 6.84 (m, 2 H), 6.28 (d, $J = 10.3$ Hz, 5 H), 6.07 (dd, $J = 5.0$ Hz, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 5.76 - 5.99 (m, 1 H), 5.59 (t, $J = 4.4$ Hz, 1 H),

5.09 - 5.35 (m, 2 H), 4.87 (dd, $J = 15.7$ Hz, $J = 22.0$ Hz, 1 H), 4.05 - 4.70 (m, 5 H), 3.89 (s, 3 H), 3.29 - 3.60 (m, 1 H), 2.81 (bd, $J = 16.1$ Hz, 1 H), 1.74 - 2.25 (m, 3 H)

^{13}C -NMR: (50.32 MHz, CDCl_3 , TMS)

5 δ 166.2 (s), 155.3 und 155.1 (s), 147.4 und 147.3 (s), 144.3 (s), 132.99 und 132.85 (d), 131.7 (d), 131.4 und 131.0 (s), 130.4 (s), 129.9 (d), 128.4 (d), 127.1 (d), 120.7 und 120.2 (d), 117.4 und 116.8 (t), 111.4 und 111.3 (d), 86 (d), 66.1 und 66.0 (t), 63.4 (d), 56.0 (q), 63.8 (d), 51.9 und 51.4 (t), 48.3 (s), 45.8 und 45.4 (t), 37.9 und 37.0 (t), 27.8 (t)

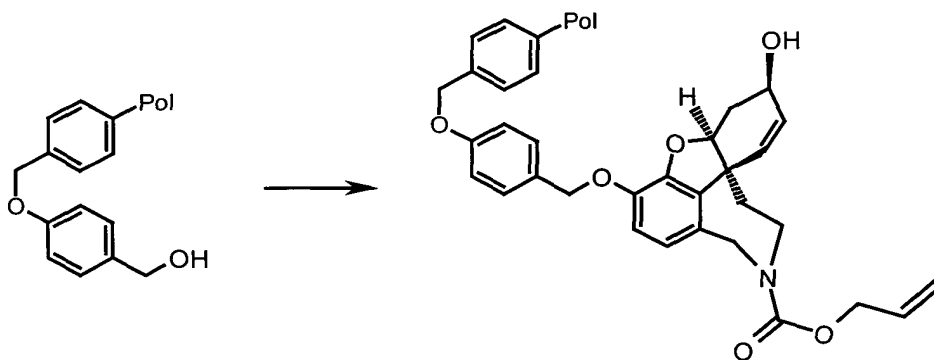
10 Sch ma zu Beispiel 161 und 162



Bispiel 161

SPH-1525

Immobilisierung von (4aS,6R,8aS)-3,6-Dihydroxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-f]-[2]benzazepin-11(12H)-yl-carbonsäureallylester an einem para-Hydroxymethylphenoxy-Polystyrolharz (Wang-Harz)



Methode A (CK-63-2)

- 0.257 g (0.244 mmol) Wang-Harz1 werden unter Argonatmosphäre in 3 ml absolutem Dichlormethan für 15 Minuten gerührt. Anschließend tropft man innerhalb von fünf Minuten bei 0°C 86 µl (0.141 g, 1.19 mmol) Thionylchlorid zu. Die Suspension wird bei 0°C eine Stunde lang gerührt. Danach wird das Harz in eine beidseitig verschließbare Polyethylenfritte überführt, fünfmal mit Dichlormethan (2 min, 2.5 ml), zweimal mit Methanol (2 min, 2.5 ml), einmal mit Dichlormethan (2 min, 2.5 ml) und einmal mit Diethylether (2 min, 2.5 ml) gewaschen. Das Harz wird anschließend im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet.

Schritt 1

- 0.2334 g des so hergestellten Chlor-Wang-Harzes, 0.232 g (0.713 mmol) Cäsiumcarbonat, 0.088 g (0.238 mmol) Tetra-n-butylammoniumjodid und 0.245 g (0.713 mmol) N-Alloc-Norsanguinin werden in 3 ml absolutem Dimethylformamid unter Rühren suspendiert. Anschließend rührt man die Suspension für 24 Stunden bei 60°C. Nach fünf Stunden fügt man 1 ml Dimethylformamid hinzu, um den ausgefallenen Niederschlag zu suspendieren. Danach wird das Harz eine beidseitig verschließbare Polyethylenfritte mit Dimethylformamid/Wasser-Lösung (2/1) überführt, zweimal mit Dimethylformamid/Wasser-Lösung (2/1, 2 min, 2.5 ml), zweimal mit Dimethylformamid/Wasser-Lösung (1/2, 2 min, 2.5 ml), zweimal mit Methanol/Wasser-Lösung (1/1, 2 min, 2.5 ml), zweimal mit Methanol (2 min, 2.5 ml) und sechsmal mit Dichlormethan (2 min, 2.5 ml) gewaschen.

Methode B (CK-63-1)

0.121 ml (0.192 g, 1.247 mmol) Tetrachlorkohlenstoff werden in 2.0 ml absolutem Dichlormethan bei 0°C vorgelegt. Unter Rühren (KPG-Rührer) werden 0.311 g (1.188 mmol) Triphenylphosphin, gelöst in 1.0 ml absolutem Dichlormethan, innerhalb von 15 Minuten bei 0°C zugetropft. Man rührt weitere zehn Minuten bei 0°C und dann weitere zehn Stunden bei Raumtemperatur, bis man dünnschichtchromatographisch kein Triphenylphosphin mehr nachweisen kann.

Nachfolgend werden 0.2506 g (0.238 mmol) Wang-Harz¹ und 1.5 ml Dichlormethan zugefügt, und die Suspension wird für 35 Stunden bei Raumtemperatur gerührt (300 s⁻¹). Die Aufarbeitung des chlorierten Wang-Harzes erfolgt analog der Methode A. Nach dem Trocknen erhält man 0.2403 g Chlor-Wang-Harz, welches analog dem obigen Schritt 1 mit den gleichen Stoffmengen an Cäsiumcarbonat, Tetra-n-butylammoniumjodid und N-Alloc-Norsanguinin umgesetzt wird.

B ispiel 162

SPH-1526

Feststellung der Beladung, (4aS,6R,8aS)-6-(Benzoyloxy)-3-hydroxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)carbonsäureallylester

1.1.1 Schritt 1 (CK-63-2)

Zur Feststellung der Beladung und zum Nachweis, daß das N-Alloc-Norsanguinin über die Phenolfunktion an das Harz gebunden wird, wird das Harz, welches durch die Methode A und Schritt 1 erhalten wird, sukzessive mit einer Lösung bestehend aus 0.537 g (2.375 mmol) Benzoessäureanhydrid und 2 ml Dichlormethan und einer Lösung bestehend aus 0.015 g (0.119 mmol) Dimethylaminopyridin, 0.203 ml (0.154 g, 1.188 mmol) Ethyldiisopropylamin und 0.5 ml Dichlormethan versetzt. Anschließend schüttelt man die Suspension bei Raumtemperatur. Nach 18 Stunden wird das Harz abfiltriert, sechsmal mit jeweils 2.5 ml Dichlormethan (2 min) und einmal mit 2.5 ml Diethylether (2 min) gewaschen und im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet. Man erhält 0.3085 g substituiertes Harz, welches in absolutem Dichlormethan für 15 Minuten suspendiert wird und anschließend gut filtriert wird.

Schritt 2

Zur Abspaltung wird das Harz mit 2.5 ml Trifluoressigsäure/Dichlormethan-Lösung (15/85) versetzt, 30 Minuten bei Raumtemperatur geschüttelt, filtriert und nochmals mit 2.5 ml Trifluoressigsäure/Dichlormethan-Lösung (15/85) in geschüttelt, filtriert und abschließend viermal mit jeweils 2.5 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Filtrate bzw. Extrakte werden mit 10 ml aqua dest aufgenommen und mit Natriumhydrogencarbonat auf pH 6 eingestellt. Die Phasen

werden separiert, und die wäßrige Phase wird dreimal mit 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden zweimal mit jeweils 10 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert. Die Reinigung des Rohproduktes (0.078 g) erfolgt mittels Säulenchromatographie (10 g Kieselgel, Essigsäureethylester/Petrolether = 2/1). Nach dem Einengen und Trocknen im Hochvakuum erhält man 0.078 g eines farblosen Schaumes, der laut HPLC-Analyse 95 % rein ist. Der farblose Schaum kann durch Umkristallisation aus Diethylether bei -22°C (Eisfach vom Kühlschrank) gereinigt werden.

Ausbeute: 0.059 g (0.056, 0.0125 mmol, Somit errechnet sich eine Beladung von 0.41 mmol/g, 61 % der theoretischen Maximalbeladung), farbloser Schaum ($M_w = 447.5$)

DC: $R_f = 0.29$ (Essigsäureethylester/Petrolether = 1/1)

mp.: 158–159°C (Diethylether)

$^1\text{H-NMR}$: (200.13 MHz, d_6 -DMSO)

δ 7.99 (d, $J = 6.5$ Hz, 2 H), 7.38 – 7.71 (m, 3 H), 6.39 – 6.63 (m, 3H), 5.73 – 6.17 (m, 2 H), 5.47 (t, $J = 4.3$ Hz, 1 H), 5.04 – 5.33 (m, 2 H), 4.00 – 4.72 (m, 6 H), 2.60 – 2.89 (m, 1 H), 2.55 (bd, $J = 18.6$ Hz, 1 H) 2.25 (bd, $J = 15.7$ Hz, 1 H), 1.70 – 1.93 (m, 2 H)

$^{13}\text{C-NMR}$: (50.32 MHz, d_6 -DMSO)

δ 165.4 (s), 154.6 und 154.4 (s), 146.3 (s), 141.3 (s), 133.5 (d), 133.3 (d), 133.2 (d), 131.8 (d), 131.5 (s), 130.2 (s), 129.5 (d), 128.6 (d), 128.0 (s), 122.2 (d), 120.4 und 120.0 (d), 117.0 und 116.1 (t), 115.0 (d), 84.7 (d), 65.2 und 65.0 (t), 63.8 (d), 51.0 und 50.5 (t), 48.0 (s), 45.1 und 44.7 (t), 37.3 und 36.4 (t), 27.4 (t)

HPLC: $t_{\text{Ret}} = 21.41$ min, 95.1 % (Merck Purospher-Säule, 4.0 mm x 125 mm, RP-18e, 5 μm , 285 nm, 1 ml/min, Acetonitril/ 20 mM $\text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{H}$ in H_2O (15/85 für 5 min, 15/85 \rightarrow 60/40 in 12 min, 60/40 für 5 min, v/v)

(CK-63-1)

Das Harz, welches durch die Methode B und Schritt 1 erhalten wird, wird analog Schritt 1 mit Benzoessäureanhydrid umgesetzt, und nach dem Trocknen unter Vakuum erhält man 0.3004 g des substituierten Harzes. Die Abspaltung des Produktes und die wäßrige Aufarbeitung erfolgen analog Schritt 2. Nach dem Einengen und dem Trocknen im Vakuum erhält man 0.070 g Rohprodukt, welches mittels Säulenchromatographie (10 g Kieselgel, Essigsäureethylester/Petrol-

ether = 2/1) gereinigt wird. Nach dem Einengen und Trocknen im Hochvakuum erhält man 0.051 g eines farblosen Schaumes, der laut HPLC-Analyse 93 % rein ist.

Ausbeute: 0.051 g (0.047 g, 0.0106 mmol, Somit errechnet sich eine Beladung von 0.35 mmol/g, 52 % der theoretischen Maximalbeladung³), farbloser Schaum ($M_w = 447.5$)

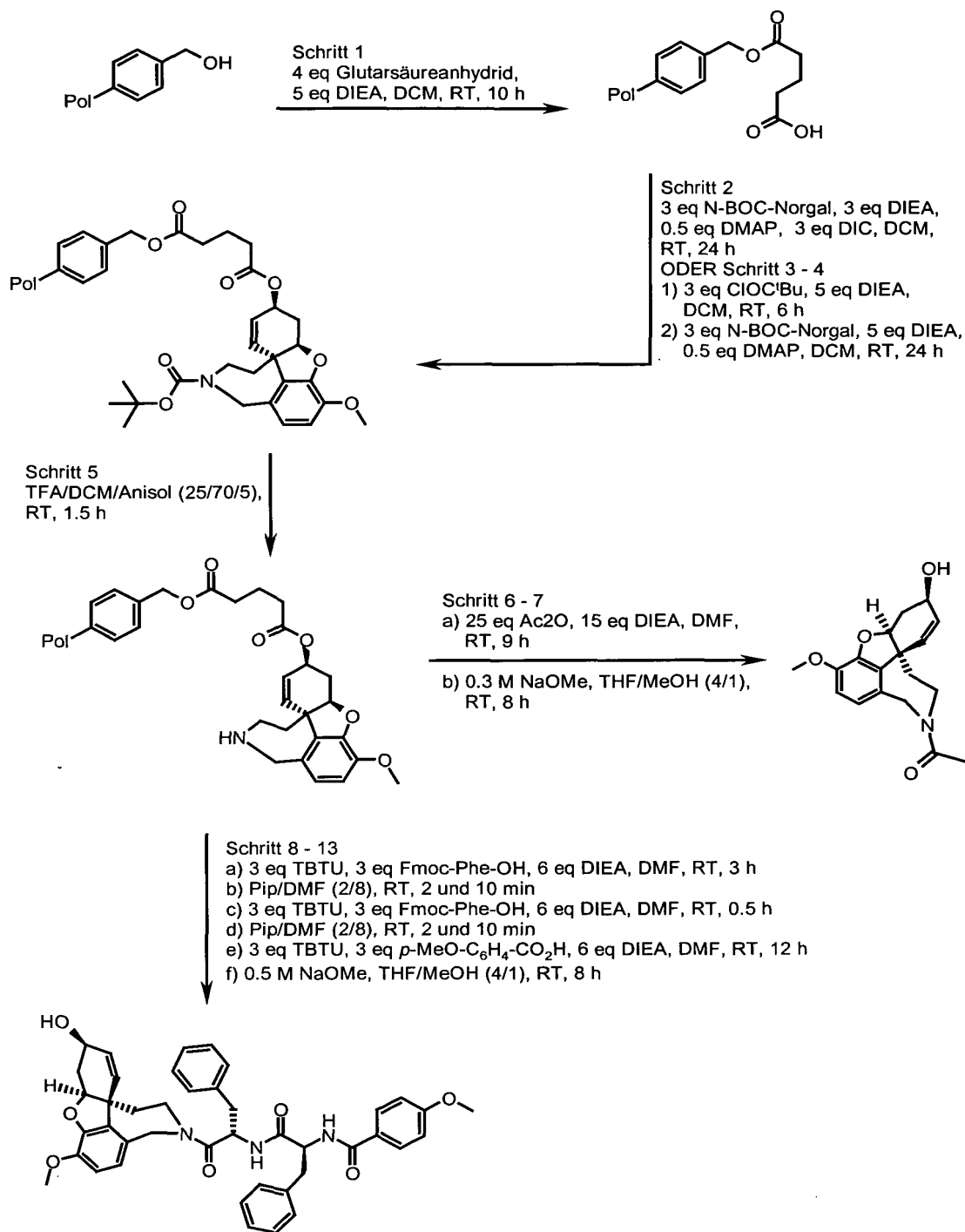
HPLC: $t_{Ret} = 21.41$ min, 92.7 % (Merck Purospher-Säule, 4.0 mm x 125 mm, RP-18e, 5 μ m, 285 nm, 1 ml/min, Acetonitril/ 20 mM Cl_3CCO_2H in H_2O (15/85 für 5 min, 15/85 \rightarrow 60/40 in 12 min, 60/40 für 5 min, v/v)

B ispiel 163: Synthese an der festen Phase / manuell

Schema zu Beispiel 163

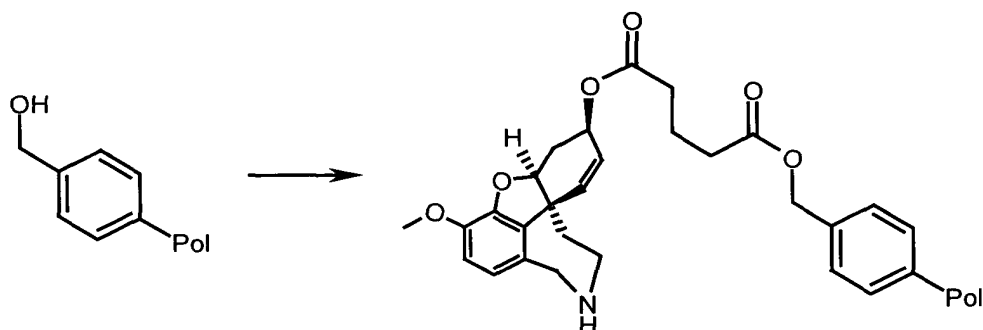
$$2 \text{ } 0.67 \text{ mmol/g} = 0.95 \text{ mmol/g} / (1 \text{ g} + 1 \text{ g} * 0.95 \text{ mol/g} * (447.5 \text{ g/mol} - 18 \text{ g/mol})/1000)$$

$$3 \text{ } 0.67 \text{ mmol/g} = 0.95 \text{ mmol/g} / (1 \text{ g} + 1 \text{ g} * 0.95 \text{ mol/g} * (447.5 \text{ g/mol} - 18 \text{ g/mol})/1000)$$



B ispiel 163/Schritte 1 - 7

Immobilisierung von (4*aR*,6*S*,8*aR*)-3-Methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4*aH*-[1]benzofuro[3*a*,3,2-
f][2]benzazepin-6-ol an einem Hydroxymethyl-Polystyrolharz (Merrifield-Harz)



Methode A (CK-41-1) Schritte 1 – 2 und 5 – 7

5.000 g (5.2 mmol) Hydroxymethyl-Merrifieldharz4 werden in einem Dreihalsglasreaktor mit einer am Boden eingelassenen Fritte und KPG-Rührer in 60 ml Dichlormethan für eine Stunde gerührt (300 s⁻¹). Nach dem Filtrieren wird die Suspension mit einer Lösung von 2.373 g (20.8 mmol) Glutarsäureanhydrid, 4.45 ml (3.362 g, 26.0 mmol) Ethyldiisopropylamin in 30 ml absolutem Dichlormethan versetzt. Die Suspension wird bei Raumtemperatur zehn Stunden gerührt, gefiltert, einmal mit 50 ml Dichlormethan, einmal mit 50 ml Methanol und dreimal mit jeweils 50 ml
10 Dichlormethan gewaschen. Das Harz wird anschließend im Vakuum getrocknet.

4.385 g des so hergestellten 4-Carboxy-1-oxobut-1-yloxymethyl-Merrifield-Harz werden für 30 Minuten in 50 ml absolutem Dichlormethan unter Rühren suspendiert und filtriert. Anschließend fügt man 4.569 g (12.23 mmol) N-tert.-Butoxycarbonylnorgalanthamin und 0.249 g (2.04 mmol)
15 Dimethylaminopyridin, beides gelöst in 15 ml Dichlormethan, und 2.10 ml (1.582 g, 12.23 mmol) Ethyldiisopropylamin, gelöst in 5 ml Dichlormethan, zu. Unter Rühren tropft man eine Lösung aus 1.89 ml (1.544 g, 12.23 mmol) Diisopropylcarbodiimid und 5 ml Dichlormethan innerhalb von fünf Minuten bei Raumtemperatur zu. Nach 24 Stunden wird das Harz abfiltriert, mit 40 ml Methanol gewaschen und filtriert. Dann wird das Harz sechsmal mit jeweils 40 ml Dichlormethan (5 min)
20 gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Das Harz wird mit 42 ml absolutem Dichlormethan und 3 ml Anisol versetzt und 30 Minuten gerührt (150 s⁻¹) gerührt. Anschließend werden unter Rühren (300 s⁻¹) 15 ml Trifluoressigsäure innerhalb von 15 Minuten hinzugefügt. Anschließend wird die Suspension 60 Minuten gerührt (150
25 s⁻¹), filtriert und mit Dichlormethan (2 x 40 ml, 5 min), mit Dichlormethan/Dimethylformamid/Triethylamin (5/4/1) (3 x 40 ml, 5 min) und abschließend mit Dichlormethan (5 x 40 ml, 5 min) gewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum erhält man 4.353 g Harz.

Zur Feststellung der Beladung werden 0.2384 g des Harzes in 3 ml Dimethylformamid in einer beidseitig verschließbaren Polyethylenfritte suspendiert. Nach dem Filtern wird das Harz in einer
30 Lösung aus 177 µl (0.191 g, 1.875 mmol) Essigsäureanhydrid, 180 µl (0.136 g, 1.050 mmol)

Ethyl-diisopropylamin und 2 ml Dimethylformamid neun Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach dem Waschen (Dimethylformamid (3 x 2.5 ml, 2 min) und Tetrahydrofuran/Methanol (4/1) (5 x 2.5 ml, 2 min) zeigt das Harz mit dem Chloranil-Test keine Reaktion. Man suspendiert das Polymer in einer 0.3 M Natriummethanolat-Lösung in Tetrahydrofuran/Methanol (4/1). Das Harz wird 8 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt, filtriert und mit Methanol/Dichlormethan (1/1, 3 x 2.5 ml) und mit Dichlormethan (3 x 2.5 ml) extrahiert. Die vereinigten Filtrate werden mit methanolischer Salzsäure neutralisiert. Die Lösung wird mit ca. 10 ml Dichlormethan verdünnt, mit jeweils 25 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, 1 N Salzsäure und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert. Die Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (10 g Kieselgel, Diethylether/Ethanol = 100/15). Nach dem Einengen und Trocknen im Hochvakuum erhält man 0.028 g eines gelblichen Schaumes, der laut HPLC-Analyse 10 % andere Verunreinigungen enthält.

Ausbeute: 0.025 g (0.080 mmol, Somit errechnet sich eine Beladung von 0.34 mmol/g, 45 % der theoretischen Maximalbeladung⁵), gelblicher Schaum ($M_w = 315.4$)

DC: $R_f = 0.29$ (Diethylether/Ethanol = 100/15)

IR: KBr

ν (cm^{-1}) 3551 (v), 3305 (bm), 2926 (m), 2864 (v), 1650 (m), 1615 (s), 1443 (m), 1257 (m), 1070 (m)

$^1\text{H-NMR}$: (200.13 MHz, CDCl_3 , TMS)

δ 6.54 - 6.89 (m, 2 H), 5.75 - 6.09 (m, 2 H), 5.14 - 5.33 (m, 0.3 H), 4.32 - 4.74 (m, 3.3 H), 4.12 (bs, 1 H), 3.86 - 4.00 (m, 0.3 H), 3.81 und 3.79 (s, 3 H), 3.56 - 3.76 (m, 0.8 H), 3.23 (bt, $J = 12.6$ Hz, 0.8 H), 2.67 (bd, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 2.38 (bs, 0.7 H), 2.06 (m, 3 H), 1.62 - 2.00 (m, 3 H),

HPLC: $t_{\text{Ret}} = 13.9$ min, 89.8 % (Merck Purospher-Säule, 4.0 mm x 125 mm, RP-18e, 5 μm , 285 nm, 1 ml/min, Acetonitril/ 20 mM $\text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{H}$ in H_2O (05/95 für 5 min, 05/95 \rightarrow 60/40 in 10 min, 60/40 für 10 min, v/v, pH 10)

Methode B (CK-43-2), Schritte 1 und 3 - 7

3.500 g (3.64 mmol) Hydroxymethyl-Merrifield-Harz⁶ werden analog der unter Methode A beschriebenen Methode mit 1.661 g (14.6 mmol) Glutarsäureanhydrid, 3.15 ml (2.378 g, 18.39 mmol) Ethyl-diisopropylamin und 0.044 g (0.364 mmol) Dimethylaminopyridin in 20 ml absolutem

⁵ $0.75 \text{ mmol/g} = 1.04 \text{ mmol/g} / (1 \text{ g} + 1 \text{ g} \cdot 1.04 \text{ mol/g} \cdot (387.4 \text{ g/mol} - 18 \text{ g/mol})/1000)$

⁶ Hydroxymethyl-Resin, D-1160, Bachem Feinchemikalien AG

Dichlormethan umgesetzt. Nach dem Waschen wird das Harz sukzessive mit einer Lösung aus 3.15 ml (2.378 g, 18.39 mmol) Ethyldiisopropylamin und 10 ml absolutem Dichlormethan und mit einer Lösung aus 1.34 ml (1.317 g, 10.92 mmol) Pivaloylchlorid und neun Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Waschen (Dichlormethan (4 x 30 ml, 5 min),

- 5 Tetrahydrofuran (30 ml, 5 min) und Dichlormethan (2 x 30 ml, 5 min) wird das Harz sukzessive mit 4.061 g (10.87 mmol) N-tert.-Butoxycarbonylnorgalanthamin und 0.222 g (1.82 mmol) Dimethylaminopyridin, beides gelöst in 15 ml Dichlormethan, und 3.15 ml (2.378 g, 18.39 mmol) Ethyldiisopropylamin, gelöst in 15 ml Dichlormethan, zu. Nach 24 Stunden bei Raumtemperatur wird die Lösung abfiltriert, und das Harz mit 40 ml einer trockenen Lösung aus Methanol und
- 10 Dichlormethan versetzt und zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Filtrieren, dem sechsmaligen Waschen mit Dichlormethan und dem Trocknen im Vakuum wird analog der Methode A das Harz mit 40 ml Trifluoressigsäure/Dichlormethan/Anisol (25/70/5), gewaschen und getrocknet. Man erhält 4.145 g eines gelben Harzes. Davon werden 0.2214 g des Harzes zur Bestimmung der Beladung analog der Methode umgesetzt und gereinigt. Man erhält 0.024 g
- 15 eines gelblichen Schaumes, der laut HPLC-Analyse 90 % rein ist.

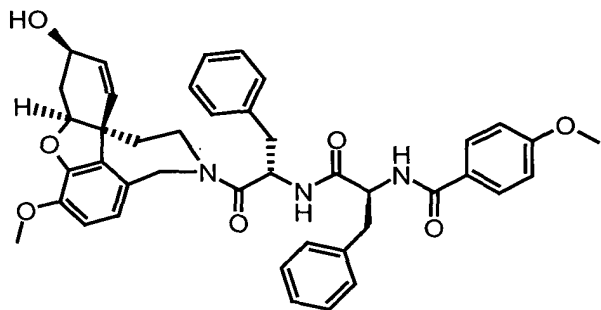
Ausbeute: 0.022 g (0.069 mmol, Das entspricht einer Beladung von 0.31 mmol/g, 41 % der theoretischen Maximalbeladung)

- 20 HPLC: t_{Ret} = 14.4 min, 89.0 % (Merck Purospher-Säule, 4.0 mm x 125 mm, RP-18e, 5 μm , 285 nm, 1 ml/min, Acetonitril/ 20 mM $\text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{H}$ in H_2O (05/95 für 5 min, 05/95 \rightarrow 60/40 in 10 min, 60/40 für 10 min, v/v, pH 10)

B ispiel 163/Schritte 8 – 13

25 SPH-1528

1.2 N-P-METHOXYBENZOYL-PHENYLALANYL-PHENYLALANIN-((4AS,6R,8AS)-6-HYDROXY-3-METHOXY-5,6,9,10-TETRAHYDRO-4AH-[1]BENZOFURO[3A,3,2-EF][2]BENZAZEPIN-11(12H)-YL)AMID (CK-47-1)



30

0.245 g (0.076 mmol) N-tert.-Butoxycarbonylnorgalanthamin-6-yloxy-1,5-dioxopentylloxymethyl-

Merrifieldharz werden in einer beiderseits verschlossenen 5-ml-Polyethylenfritte zweimal 15 Minuten in 3 ml Dimethylformamid gequollen und nach dem Filtrieren in einer Lösung von 0.065 g (0.169 mmol) Fmoc-Phenylalanin und 0.062 g (0.169 mmol) 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat in jeweils 1 ml Dimethylformamid suspendiert und fünf

5 Minuten bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend fügt man 58 µl (0.044 g, 0.338 mmol) Ethyldiisopropylamin in 0.5 ml Dimethylformamid zu. Die Suspension wird bei Raumtemperatur 3 Stunden geschüttelt. Das Harz wird sechsmal mit Dimethylformamid (1 min, 2.5 ml) gewaschen und in einer 20 %igen Piperidin-Lösung in Dimethylformamid für jeweils zwei und zehn Minuten bei

10 Raumtemperatur suspendiert. Nach sechsmaligen Waschen mit Dimethylformamid (1 min, 2.5 ml) wird das Harz analog dem ersten Peptidkupplungsschritt mit 0.065 g (0.169 mmol) Fmoc-Phenylalanin und 0.062 g (0.169 mmol) 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat in jeweils 1 ml Dimethylformamid und 58 µl (0.044 g, 0.338 mmol) Ethyldiisopropylamin in 0.5 ml Dimethylformamid umgesetzt, mit Dimethylformamid gewaschen, in 20 %iger Piperidin-Dimethylformamid-Lösung geschüttelt und wiederum sechsmal

15 mit Dimethylformamid (1 min, 2.5 ml) gewaschen. Anschließend gibt man sukzessive Lösungen von 0.065 g (0.169 mmol) Fmoc-Phe-OH in 1 ml Dimethylformamid, 0.062 g (0.169 mmol) 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat in 1 ml Dimethylformamid und 58 µl (0.044 g, 0.338 mmol) Ethyldiisopropylamin in 0.5 ml Dimethylformamid zu, und schüttelt die Suspension 30 Minuten bei Raumtemperatur. Der Kaiser-Test zeigt vollständige Umsetzung an.

20 Anschließend wird analog der oben beschriebenen Prozedur gewaschen, in Piperidin-Dimethylformamid-Lösung suspendiert und wiederum mit Dimethylformamid gewaschen. Nach erneuter sukzessiver Zugabe von 0.026 g (0.169 mmol) *p*-Methoxybenzoesäure in 1 ml Dimethylformamid, 0.062 g (0.169 mmol) 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat in 1 ml Dimethylformamid und 58 µl (0.044 g, 0.338 mmol)

25 Ethyldiisopropylamin in 0.5 ml Dimethylformamid wird das Harz über Nacht geschüttelt, da der Kaiser-Test nach 30 Minuten aufgrund einer grünbläulichen Färbung nicht eindeutig gewesen ist. Das Harz wird filtriert, dreimal mit Dimethylformamid, fünfmal mit Dichlormethan und mit Methanol gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet. Das Harz (0.251 g) wird für 30 Minuten in THF suspendiert, filtriert und in einer Lösung aus 0.250 g (1.39 mmol) 30 %iger

30 Natriummethanolat-Methanol-Lösung und 2.5 ml Tetrahydrofuran/Methanol (4/1) suspendiert. Nach acht Stunden wird die Lösung abfiltriert, und das Harz sechsmal mit jeweils 3 ml Dichlormethan/Methanol extrahiert. Die vereinigten Filtrate werden mit 106 µl (0.158 g, 1.39 mmol) Trifluoressigsäure neutralisiert, konzentriert und mit präparativer Dünnschichtchromatographie (Kieselgel, Chloroform/Methanol = 100/5) getrennt. Die produkthaltige Kieselgelfraktion

35 wird mit Chloroform/Methanol (9/1) extrahiert, und die vereinigten Extrakte werden nochmals über einen Filter (Porendurchmesser 0.2 µm) gefiltert, eingengt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 0.041 g (0.029 g, 0.041 mmol, 53 %), rosafarbenes Wachs ($M_w = 701.8$), Das Produkt

enthält ein Nebenprodukt (0.006 g, 0.008 mmol, 10 %), daß laut LC/MS ein Diastereomer des Hauptprodukt ist.

DC $R_f = 0.43$ (Chloroform/Methanol = 20/1)

5

HPLC: $t_{Ret} = 2.7$ min, 70.4 % (Phenomenex Luna-Säule, 3.0 mm x 50 mm, RP-18, 3.0 μ m, 0.5 ml/min, 285 nm, Methanol/ 20 mM Cl_3CCO_2H in H_2O (30/70 v/v)

LC/MS: $t_{Ret} = 30.6$ min, 73 %, (Phenomenex Luna-Säule, 3.0 mm x 50 mm, RP-18, 3.0 μ m, 0.5

10

ml/min, Methanol/ H_2O (5/95 v/v für 2 min, 5/95 \rightarrow 40/60 v/v in 15 min, 40/60 v/v für 5 min)

APCI-PI-MS

702 (56), 421 (100), 274 (6), 256 (13)

APCI-NI-MS

15

700

$t_{Ret} = 35.6$ min, 8 %, (diastereomere Nebenprodukt)

APCI-PI-MS

702 (56), 421 (100), 274 (6), 256 (13)

APCI-NI-MS

20

700

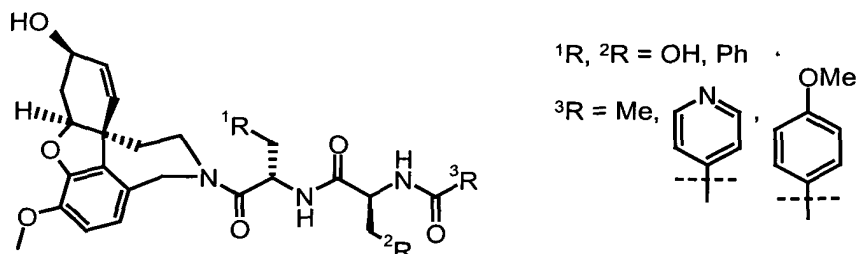
1.3

1.4 BEISPIEL 163 – 167: SYNTHESE AM ROBOTER

1.5

1.6 N-P-CARBOXYL-DIPEPTOYL-((4AS,6R,8AS)-6-HYDROXY-3-METHOXY-5,6,9,10-TETRAHYDRO-4AH-[1]BENZOFURO[3A,3,2-EF][2]BENZAZEPIN-11(12H)-YL)AMID (CK-59-1)

5



Jeweils 0.300 g (0.102 mmol) Norgalanthamin-6-yloxy-1,5-dioxopentyloxymethyl-Merrifieldharz werden in Polyethylenreaktoren mit Fritte eines Syntheseroboters (Syro II MultiSynTech) vorgelegt und mit 3 ml absolutem Dimethylformamid versetzt. Nach fünfminütigen Stehen werden die Suspensionen 25 Minuten bei 23°C in Intervallen gerührt. Alle folgenden Operationen erfolgen bei dieser Temperatur. Danach werden die Harze einmal mit 3 ml Dimethylformamid gewaschen und sukzessive mit einer Lösung bestehend aus 0.119 g (0.306 mmol) Fmoc-Phenylalanin bzw. 0.117 g (0.306 mmol) N-Fmoc-O-*tert*.-Butylserin und 1.5 ml Dimethylformamid und mit einer Lösung aus 0.112 g (0.306 mmol) 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat und 1 ml Dimethylformamid versetzt. Anschließend werden die Harzsuspensionen fünf Minuten gerührt. Dann fügt man 105 µl (0.079 g, 0.612 mmol) Ethyldiisopropylamin in 0.5 ml Dimethylformamid zu. Die Suspensionen werden 3 Stunden gerührt, für zwei Minuten abgesaugt und jeweils mit einer Lösung bestehend aus 241 µl (0.260 g, 2.550 mmol) Essigsäureanhydrid, 437 µl (0.330 g, 2.550 mmol) Ethyldiisopropylamin und 3 ml Dimethylformamid versetzt. Nach 15-minütigen Rühren und zweiminütigen Abfiltrieren werden die Harze sechsmal mit Dimethylformamid (3 ml, 2 min) gewaschen, in einer 20 %gen Piperidin-Lösung in Dimethylformamid für jeweils sechs und 15 Minuten suspendiert bzw. gerührt. Nach sechsmaligen Waschen mit Dimethylformamid (2 min, 3 ml) werden die Harze analog dem ersten Peptidkupplungsschritt mit Fmoc-Phenylalanin bzw. N-Fmoc-O-*tert*.-Butylserin umgesetzt, die nicht umgesetzten Aminfunktionen mit Essigsäureanhydrid maskiert und mit 20 %ger Piperidin-Dimethylformamid-Lösung die Fmoc-Schutzgruppe abgespalten. Anschließend wird analog der oben beschriebenen Prozedur gewaschen, mit Lösungen bestehend aus 0.047 g (0.306 mmol) *p*-Methoxybenzoesäure bzw. 0.038 g (0.306 mmol) Isonicotinsäure in 2.5 ml Dimethylformamid versetzt und fünf Minuten gerührt. Dann werden jeweils Lösungen von 48 µl (0.039 g, 0.306 mmol) Disopropylcarbodiimid 241 µl und 0.5 ml 1,2-Dichloroethan zugefügt. Es wird für drei Stunden gerührt. Die Harze werden filtriert (2 min), dreimal mit Dimethylformamid (2 min, 3 ml), sechsmal mit Dichlormethan (2 min, 3 ml) gewaschen, für zehn Minuten bei 40°C trocken gesaugt und

anschließend im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet. Der Kaiser-Test ist bei allen Harzen (0.250 bis 0.377 g) negativ.

Die Harze, die *O*-*tert*.-butylgeschützte Serin-Reste enthalten, werden sukzessive mit 1 ml Dichlormethan, 0.125 ml Phenol, 0.125 ml Anisol und 3.75 ml Trifluoressigsäure versetzt und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden die Lösungen abfiltriert, und die Harze werden dreimal mit Dichlormethan (2 min, 3 ml), dreimal mit Dichlormethan/Ethyl-diisopropylamin (95/5, 2 min, 3 ml), dreimal mit jeweils Dichlormethan (2 min, 3 ml) und dreimal mit Tetrahydrofuran (2 min, 3 ml) gewaschen und unter verminderten Druck getrocknet.

- 10 Die Harze werden in beidseitig verschließbare 5 ml-Polyethylenfritten transferiert, für 30 Minuten in THF suspendiert, filtriert und in einer Lösung aus 0.092 g (0.028 g, 0.510 mmol) 30 %ger Natriummethanolat-Methanol-Lösung und 3 ml Tetrahydrofuran/Methanol (4/1) suspendiert. Nach sechs Stunden wird die Lösung abfiltriert, und das Harz fünfmal mit jeweils 3 ml Tetrahydrofuran/Methanol (4/1) extrahiert. Die vereinigten Filtrate werden mit Dowex 50W (eine Spatelspitze) und NaHCO₃ (eine Spatelspitze) neutralisiert. Die Suspensionen werden über etwas Cellite filtriert, die Filtercellite wird zweimal mit 5 ml Dichlormethan nachgespült. Die Filtrate werden konzentriert und mit präparativer Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: Chloroform/Methanol = (10/1) für CK-49-1-IPP-3, CK-59-MPP-1, CK-59-IPP-2, CK-59-AcPP-3, Chloroform/Methanol = (4/1) für CK-59-IPP-4 und Chloroform/Methanol = (6/1) für CK-59-MPP-5) gereinigt. Die produkthaltigen Kieselgelfractionen werden mit Chloroform/Methanol (9/1) extrahiert und filtriert. Die eingeeengten Extrakte werden nochmals über einen Filter (Porendurchmesser 0.2 µm) gefiltert, weiter eingeeengt und im Vakuum getrocknet.

25 HPLC Phenomenex Synergi Polar-RP-Säule, 4.6 mm x 150 mm, 4.0 µm, 1.0 ml/min, Methanol/ 20 mM Cl₃CCO₂H in H₂O (20/80 für 5 min, 20/80 → 80/20 in 20 min, 80/20 für 10 min, v/v)

LC/MS Phenomenex Luna-Säule, 3.0 mm x 50 mm, RP-18, 3.0 µm, 0.8 ml/min, Methanol/H₂O (10/90 für 2 min, 10/90 → 100/0 in 15 min, 100/0 für 5 min, v/v)

30 Ergebnis

	Beispiel	SPH-Nummer	Aminosäure 1 und 2	Carboxylrest 3	R _F -Wert
CK-59-MPP-1-1	163	SPH-1528	Ph, Ph	4-MeOC ₆ H ₄	0.60 (CHCl ₃ /CH ₃ OH = 10/1)
CK-59-MPP-1-2			Ph, Ph	4-MeOC ₆ H ₄	0.45 (CHCl ₃ /CH ₃ OH = 10/1)
CK-49-1-IPP-3-1	166	SPH-1528	Ph, Ph	<i>p</i> -NC ₅ H ₄	0.40 (CHCl ₃ /CH ₃ OH = 9/1)

CK-59-AcPP-3-1	164	SPH-1528	Ph, Ph	Me	0.52 (CHCl ₃ /CH ₃ OH = 10/1)
CK-59-AcPP-3-2			Ph, Ph	Me	0.43 (CHCl ₃ /CH ₃ OH = 10/1)
CK-59-ISS-4-1	165	SPH-1528	OH, OH	p-NC ₅ H ₄	0.22 (CHCl ₃ /CH ₃ OH = 6/1)
CK-59-ISS-4-2			OH, OH	p-NC ₅ H ₄	0.17 (CHCl ₃ /CH ₃ OH = 6/1)
CK-59-MSS-5-1	167	SPH-1528	OH, OH	4-MeOC ₆ H ₄	0.37 (CHCl ₃ /CH ₃ OH = 6/1)
CK-59-MSS-5-2			OH, OH	4-MeOC ₆ H ₄	0.27 (CHCl ₃ /CH ₃ OH = 6/1)

Ausbeuten

Beispiel	Code	HPLC (t _{Ret} , Reinheit)	LC/MS	Ausbeute und Bemerkung
163	CK-59-MPP-1-1	29.90 min (71 %)	t _{Ret} = 10.90 min APCI, Neg 700 (100) APCI, Pos 702 (63), 684 (8), 421 (100), 274 (5), 256 (15)	0.021 g (0.015 g, 0.021 mmol, 21 %)
	CK-59-MPP-1-2	29.35 min (24 %)	t _{Ret} = 10.90 min APCI, Neg 700 (100), 682 (7), 606 (13) APCI, Pos 702 (63), 684 (26), 608 (28), 421 (100), 274 (11), 256 (19)	0.014 g (0.003 g, 0.005 mmol, 5 %); racemisiertes Produkt
166	CK-49-1-IPP-3-1	24.91 min (59 %)	t _{Ret} = 20.22 min APCI, Neg 671 (100) APCI, Pos 673 (100), 655 (18), 421 (7), 274 (6), 256 (53)	0.067 g (0.040 g, 0.059 mmol, 58 %)
164	CK-59-AcPP-3-1	26.50 min (50 %)	t _{Ret} = 10.08 min APCI, Neg 608 (100)	0.058 g (0.029 g, 0.048 mmol, 47 %)

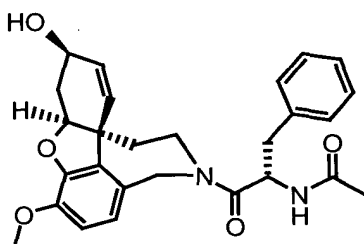
			APCI, Pos 610 (100), 592 (15), 421 (17), 274 (8), 256 (40)	
	CK-59-AcPP-3-2	26.09 min (54 %)	$t_{Ret} = 10.01$ min APCI, Neg 608 (100) APCI, Pos 610 (100), 592 (24), 421 (20), 274 (18), 256 (69)	0.019 g (0.011 mmol, 0.017 mmol, 17 %); racemisiertes Produkt
165	CK-59-ISS-4-1	14.67 min (92 %)	$t_{Ret} = 7.49$ min APCI, Neg 551 (100), 533 (26), 521 (17), 491 (6) APCI, Pos 553 (100), 535 (36), 403 (6), 385 (9), 256 (100)	0.009 g (0.008 g, 0.015 mmol, 15 %)
	CK-59-ISS-4-2	15.90 min (48 %)	$t_{Ret} = 7.63$ min APCI, Neg 551 (100), 533 (25), 521 (19), 491 (5) APCI, Pos 553 (100), 535 (70), 517 (7), 274 (9), 256 (57)	0.004 g (0.002 g, 0.003 mmol, 3 %); racemisiertes Produkt
167	CK-59-MSS-5-1	21.12 min (27 %) und 21.57min (26 %)	$t_{Ret} = 8.35$ min APCI, Neg 580 (100), 562 (17), 550 (15), 520 (6) APCI, Pos 582 (49), 564 (43), 546 (67), 361 (100), 256 (55) $t_{Ret} = 8.49$ min APCI, Neg 580 (100), 562 (21), 550 (16), 520 (9) APCI, Pos 582 (43), 564 (47), 546 (51), 361 (100), 256 (64)	0.013 g (0.007 g, 0.012 mmol, 12 %); racemisiertes Produkt
	CK-59-MSS-5-2	21.27 min (10 %) und 21.58 (15 %)	$t_{Ret} = 8.39$ min APCI, Neg 580 (100) $t_{Ret} = 8.64$ min APCI, Neg	0.008 g (0.002 g, 0.003 mmol, 3 %); racemisiertes Produkt

			580 (100), 562 (35), 550 (14) APCI, Pos 582 (63), 564 (77), 546 (77), 361 (100), 256 (63)	
--	--	--	---	--

Beispiel 167b

SPH-1543

- 5 Als Nebenprodukt wurde N-Acetyl-phenylalanin-((4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,-9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzo-furo-[3a,3,2-ef]-[2]benzazepin-11(12H)-yl)amid erhalten:



	Code	HPLC (t _{Ret} , Reinheit)	LC/MS und R _f -Wert	Ausbeute und Bemerkung
	CK-59- IPP-2-1	23.49 min (67 %)	t _{Ret} = 9.37 min APCI, Neg 461 (100) APCI, Pos 463 (100), 445 (8), 274 (17), 256 (31) 0.50 (CHCl ₃ /CH ₃ OH = 10/1)	0.036 g (0.031 g, 0.077 mmol, 76 %)
	CK-59- IPP-2-2	23.60 min (66 %)	t _{Ret} = 9.40 min APCI, Neg 461 (100) APCI, Pos 463 (100), 445 (17), 274 (32), 256 (60) 0.36 (CHCl ₃ /CH ₃ OH = 10/1)	0.012 g (0.008 g, 0.17 mmol, 17 %); racemisiertes Produkt

Beispiel 170

SPH-1371

(4a,6b,8aR*)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-[3-(1-piperidinyl)propyl]-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, Dihydrobromid, Dihydrat

5

Herstellung aus der freien Base durch Behandeln mit HBr/EtOH

$[\alpha]_D^{20} = -92.5^\circ$ (c 0.24, H₂O)

10

Allgemeine Vorschrift – "Thiophen-Derivate" (Beispiel 171-172)

1.1 Äquivalente Norgalanthamin und 1 Äquivalent des entsprechenden Thienyl-halogenides wurden zusammen mit 3 Äquivalenten fein gepulvertem, wasserfreiem K₂CO₃ in trockenem Acetonitril (10 Gew%-ige Lösung) 24 h auf Rückflußtemperatur erhitzt. Der vollständige Umsatz wurde mittels DC geprüft.

15

Nach Abkühlen der Lösung wurde filtriert und der K₂CO₃-Rückstand mehrmals unter DC Kontrolle mit trockenem Acetonitril gewaschen. Das nach dem Eindampfen erhaltene Rohprodukt wurde mittels Flash-Chromatographie gereinigt.

20

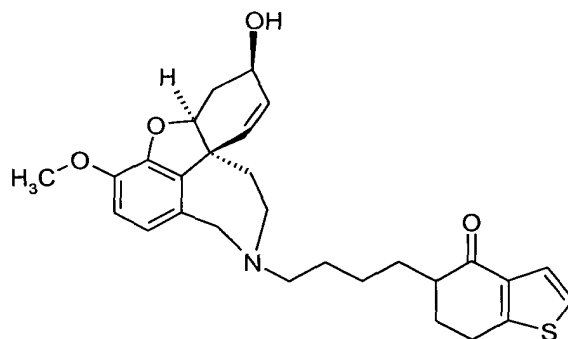
Beispiel 171

SPH-1490

6,7-Dihydro-5-(4-((4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-4a,5,9,10-tetrahydro-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-butyl)-benzo[b]thiophen-4(5H)-on

25

C₂₈H₃₃NO₄S (479.64)



30

SPH-1490

Norgalanthamin: 500 mg (1.83 mmol)

5-(4-Brombutyl)-6,7-dihydro-benzo[b]thiophen-4(5H)-on: 479 mg (1.67 mmol)

K₂CO₃: 693 mg (5.01 mmo)

5 ca. 4 ml Acetonitril

Rohprodukt: 450 mg

Flash-Chromatographie: Ethylacetate : Triethylamin = 100 : 2

10 Ausbeute: 440 mg (50 %) hellgelbes Pulver

¹H (400 MHz, CDCl₃):

15 δ 7.34 (d, J = 5.26, 1H), 7.04 (d, J = 5.26, 1H), 6.66 (d, J = 8.18, 1H), 6.62 (d, J = 8.18, 1H), 6.09 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 4.25-4.07 (m, 2H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.46-3.56 (m, 1H), 3.30-3.18 (m, 1H), 3.13-3.03 (m, 1H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.64-2.47 (m, 2H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.11-1.83 (m, 4H), 1.63-1.09 (m, 6H)

¹³C (100 MHz, CDCl₃):

20 δ 195.2 (s), 154.8 (2*s), 145.8 (s), 144.4 (s), 136.8 (s), 132.9 (s), 127.9 (d), 126.4 (d), 125.1 (d), 123.2 (d), 122.4 (d), 111.3 (d), 88.6 (d), 61.9 (d), 58.1 (t), 55.9 (q), 51.4 (t), 51.3 (t), 48.2 (s), 46.2 (d), 29.9 (t), 29.5 (t), 28.9 (t), 28.8 (t), 28.5 (t), 24.8 (t), 24.2 (t)

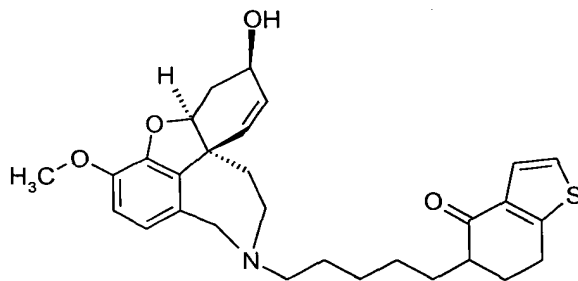
Beispiel 172

SPH-1491

25

6,7-Dihydro-5-(5-((4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-4a,5,9,10-tetrahydro-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-pentyl)-benzo[b]thiophen-4(5H)-on

30 C₂₉H₃₅NO₄S (493.67)



SPH-1491

Norgalanthamin: 200 mg (0.73 mmol)

5-(5-Brompentyl)-6,7-dihydro-benzo[b]thiophen-4(5H)-on: 201 mg (0.67 mmol)

K₂CO₃: 277 mg (2.00 mmol)

5 ca. 4 ml Acetonitril

Rohprodukt: 430 mg

Flash-Chromatographie: Ethylacetate : Triethylamine = 100 : 2

10 Ausbeute: 240 mg (66.3 %) hellgelbes Pulver

¹H NMR (400MHz, CDCl₃):

15 δ 7.35 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.05 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.99 (dd, *J* = 10.2, 4.6 Hz, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.83 (d, *J* = 15.2, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.83 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.41-3.31 (m, 1H), 3.22-3.14 (m, 1H), 3.07 (dt, *J* = 17.2, 5.2 Hz, 1H), 2.96 (ddd, *J* = 17.2, 9.1, 4.7 Hz, 1H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.56-2.34 (m, 4H), 2.26 (m, 1H), 2.10-1.8 (m, 4H), 1.61-1.21 (m, 8H)

¹³C NMR: (100 MHz, CDCl₃):

20 δ 195.7 (s), 155.1 (2*s), 146.2 (s), 144.5 (s), 137.3 (s), 133.5 (s), 128.0 (d), 127.3 (d), 125.5 (d), 123.6 (d), 122.5 (d), 111.5 (d), 89.1 (d), 62.5 (d), 58.1 (t), 56.3 (q), 51.3 (t), 48.8 (s), 46.7 (d), 33.2 (t), 30.3 (t), 30.0 (t), 29.9 (t), 29.4 (t), 27.8 (t), 27.6 (t), 27.5 (t), 24.6 (t)

Allgemeine Vorschrift – "Azacycloalkyl-Derivate" (Beispiel 173-176)

25 1 Äquivalent Norgalanthamine und 3 Äquivalente des entsprechenden Aminoalkylhalogenides wurden zusammen mit 3 Äquivalenten fein gepulvertem, trockenem K₂CO₃ in trockenem Acetonitril (ca. 10 Gew%-ige Lösung) für 24 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Der vollständige Umsatz wurde mittels DC kontrolliert.

30 Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der verbleibende Rückstand in 2n HCl aufgelöst. Nach 2-maliger Extraktion mit Diethylether wurde mit 10% NaOH-Lösung alkalisch gestellt und erschöpfend mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wurde eingedampft und mittels Flash-Chromatographie gereinigt (CHCl₃ : MeOH : NH₃ = 10 : 1 : 0.5).

Die angegebenen Ausbeuten der Reaktionen beziehen sich auf 500 mg (1.83 mmol)

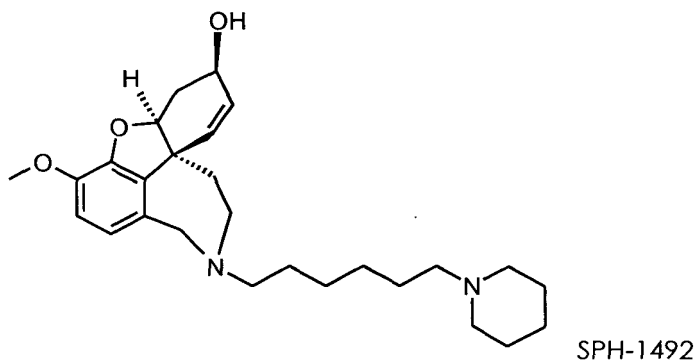
35 Norgalanthamin als Ausgangsprodukt und wurden nach Flash-Chromatographie bestimmt

Beispiel 173

SPH-1492

(4aS,6R,8aS)-3-methoxy-11-(6-piperidin-1-yl-hexyl)-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol

5 C₂₇H₄₀N₂O₃ (440.63)



10 Ausbeute: 161 mg (20 %) gelbliches Öl

¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ 6.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 10.0 Hz, 1H),

6.01 (dd, J = 10.0, 5.4 Hz, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.13 (d, J = 15.6, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (d, J =
15 15.6, 1H), 3.4-3.3 (m, 1H), 3.2-3.15 (m, 1H), 2.69 (ddt, J = 15.7, 3.4, 1.6 Hz, 1H) 2.55-2.25 (m, 8H), 2.10-2.0
(m, 1H), 2.01 (ddd, J = 12.9, 5.0, 2.6 Hz, 1H), 1.65-1.2 (m, 16H)

¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 146.2 (s), 144.4 (s), 133.6 (s), 129.9 (s), 127.9 (d), 127.4 (d), 122.4 (d), 111.5 (d), 89.1 (d), 62.5 (d), 59.9
(t), 58.1 (t), 56.3 (q), 54.9 (4*t), 51.9 (t), 48.8 (s), 33.3 (t), 30.3 (t), 28.0 (t), 27.9 (t), 27.8 (t), 27.1 (t), 26.2
20 (t), 24.8 (t)

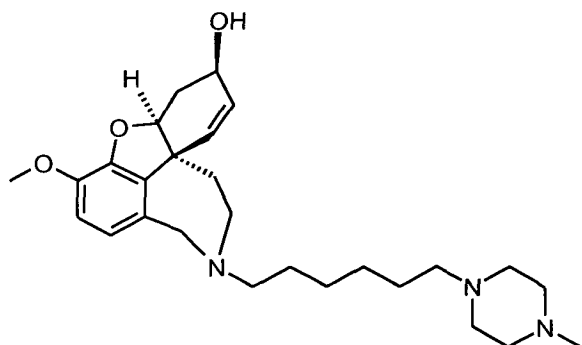
Beispiel 174

SPH-1493

25

(4aS,6R,8aS)-3-methoxy-11-(6-(4-methylpiperazin)-1-yl-hexyl)-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol

30 C₂₇H₄₁N₃O₃ (455.65)



SPH-1493

Ausbeute: 208 mg (25 %) gelbliches Öl

5

^1H (400 MHz, CDCl_3):

δ 6.66 (d, $J = 8.18$, 1H), 6.61 (d, $J = 8.18$, 1H), 6.09 (d, $J = 10.23$, 1H), 6.0 (dd, $J = 9.94$, 4.97, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.20-4.08 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (d, $J = 15.8$, 1H), 3.40-3.30 (m 1H), 3.23-3.10 (m, 1H), 2.73-2.63 (m, 1H), 2.63-2.30 (m 12H), 2.29 (s, 3H), 2.10-1.94 (m, 2H), 1.57-1.17 (m, 10H)

10

^{13}C (100 MHz, CDCl_3):

δ 146.2 (s), 144.4 (s), 133.6 (s), 129.9 (s), 127.9 (d), 127.4 (d), 122.4 (d), 111.5 (d), 89.1 (d) 62.5 (d), 59.1 (t), 58.2 (t), 56.3 (q), 55.5 (2*t), 53.6 (3*t), 51.9 (t), 48.8 (s), 46.5 (q), 33.3 (t), 30.4 (t), 27.98 (t), 27.83 (t), 27.74 (t), 27.23 (t)

15

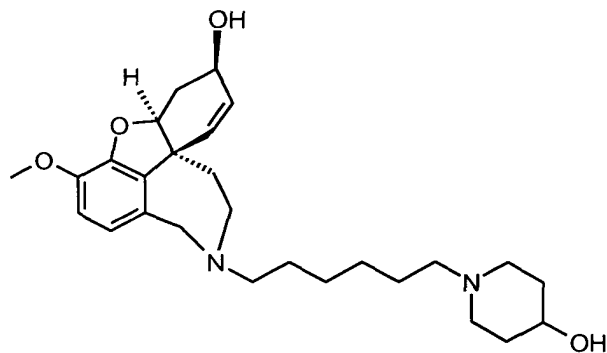
Beispiel 175

SPH-1494

20

(4a*S*,6*R*,8a*S*)-3-methoxy-11-(6-(4-hydroxypiperidin)-1-yl-hexyl)-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4a*H*-[1]benzofuro[3*a*,3,2-*ef*][2]benzazepin-6-ol

$\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4$ (456.63)



SPH-1494

Ausbeute: 200 mg (24 %) gelbliches Öl

5 ^1H (400 MHz, CDCl_3):

δ 6.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.97 (dd, $J = 10.2, 4.9$ Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.81 (s+m, 4H), 3.71-3.61 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.81-2.71 (m, 2H), 2.67 (d, $J = 15.4$, 1H), 2.52-2.36 (m, 4H), 2.34-2.26 (m, 2H), 2.20-2.08 (m, 2H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 2H), 1.52-1.38 (m, 5H), 1.32-1.20 (m, 4H)

10 ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):

δ 146.2 (s), 144.5 (s), 133.6 (s), 129.9 (s), 127.9 (d), 127.4 (d), 122.4 (d), 111.5 (d), 89.1 (d), 62.5 (2*d), 58.9 (2*t), 58.2 (t), 56.3 (q), 51.9 (2*t), 51.3 (t), 48.8 (s), 34.6 (t), 33.4 (t), 30.4 (t), 28.0 (t), 27.8 (2*t), 27.7 (t), 27.3 (t)

15

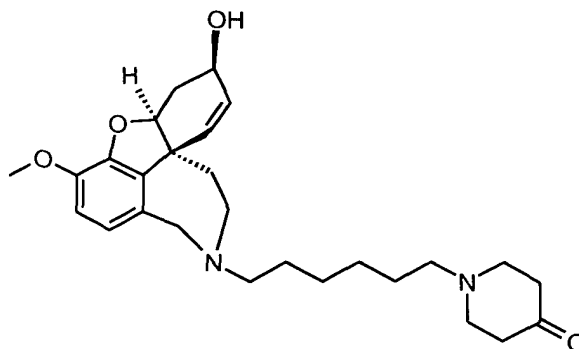
Beispiel 176

SPH-1521

1-(6-((4a*S*,6*R*,8a*S*)-6-hydroxy-3-methoxy-4a,5,9,10-tetrahydro-6*H*-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-
20 11(12*H*)-yl)-hexyl)-piperidin-4-on

$\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$ (454.61)

25



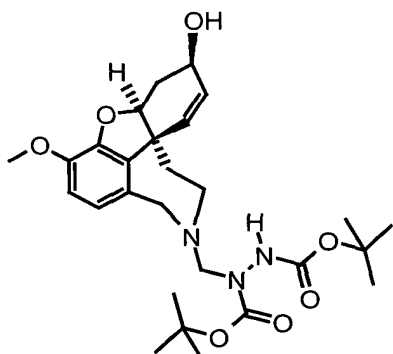
Ausbeute: 125 mg (15 %) gelbliches Öl

- 5 ^1H (400 MHz, CDCl_3):
 δ 6.65 (d, $J = 8.18$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 8.18$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.99 (dd, $J = 10.8, 4.5$ Hz, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.18-4.08 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.79-3.76 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.22-3.10 (m, 1H), 2.74-2.68 (m, 4H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.53-2.34 (m, 8H), 2.09-1.93 (m, 2H), 1.57-1.42 (m, 6H), 1.37-1.21 (m, 4H)
- 10 ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):
 δ 209.7 (s), 146.2 (s), 144.5 (s), 133.5 (s), 129.7 (s), 128.1 (d), 127.4 (d), 122.4 (d), 111.5 (d), 89.0 (d), 62.4 (d), 58.1 (2*t), 57.9 (2*t), 56.4 (q), 56.3 (t), 53.4 (t), 52.2 (t), 51.9 (t), 48.8 (s), 41.5 (t), 33.4 (t), 30.4 (t), 27.9 (t), 27.8 (t), 27.7 (t)

15 **B ispiel 180**

SPH-1363

**(4a*S*,6*R*,8a*S*)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4a*H*-[1]benzofuro[3*a*,3,2-*ef*][2]benz-
az pin-11(12*H*)-yl)methyl-azodicarbonsäuredi-*tert*.-butylester (CK-24-2)**



20

Eine Lösung aus 0.300 g (0.104 mmol) Galanthamin in 3 ml Dichlormethan wird bei Raumtemperatur vorgelegt, mit 0.264 g (1.150 mmol) Di-*tert*.-butylazodicarboxylat versetzt und

vier Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer wird der Rückstand (0.258 g) mittels Flashchromatographie über Kieselgel (25 g, Laufmittel Dichlormethan/Petrolether = 2/3 + 4 % Triethylamin) gereinigt. Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 0.292 g eines weißen Schaumes.

5

Ausbeute: 0.292 g (0.56 mmol, 54 %), farbloser Schaum, ($M_w = 517.6$)

DC: $R_f = 0.71$ (Dichlormethan/Methanol = 9/1 + 2 % conc. NH_3 -Lösung)

10 mp.: 59 – 62°C (Petrolether/Dichlormethan = 1/1 + 4 % Triethylamin)

IR: KBr

ν (cm^{-1}) 3557 (v), 3340 (bm), 2932 (s), 2915 (s), 1726 (s), 1711 (s)

15 1H -NMR: (200.13 MHz, $CDCl_3$, TMS)

δ 6.49 - 6.66 (m, 2 H), 6.39 (s, 0.6 H), 5.84 - 6.06 (m, 2 H), 4.52 (s, 1 H), 4.35 (bs, 1 H), 3.99 - 4.17 (m, 2 H), 3.71 - 3.88 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.07 - 3.40 (m, 2 H), 2.61 (bd, $J = 15.7$ Hz, 1 H), 2.40 (bd, $J = 11.8$ Hz, 0.3 H), 1.79 - 2.05 (m, 2 H), 1.56 - 1.72 (m, 1 H), 1.46 (s, 9 H), 1.45 (s, 9 H)

20

^{13}C -NMR: (50.32 MHz, $CDCl_3$, TMS)

δ 156.7 (s), 155.9 (s), 145.9 (s), 144.0 (s), 132.8 (d), 129.8 (s), 127.6 (d), 126.7 (d), 121.5 (d), 111.1 (d), 88.5 (d), 68.9 (t), 62.4 (t), 61.8 (t), 61.8 (d), 56.6 (t), 55.8 (q), 49.7 (t), 48.1 (s), 35.2 (t), 29.8 (t), 14.32 (q), 14.26 (q)

25

LC/MS: $t_{Ret} = 9.56$ min, (Zorbax SB-Säule, 2.1 mm x 30 mm, RP-18, 3 μm , 0.5 ml/min, Methanol/ H_2O (40/60 \rightarrow 100/0 (v/v) in 2 min)

APCI-PI-MS

518 (100), 500 (25), 462 (9), 285 (13), 274 (11), 256 (26)

30

APCI-NI-MS

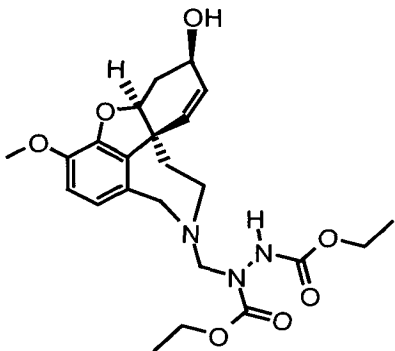
516

Beispiel 181

SPH-1362

35

(4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)methyl-azodicarbonsäure diethyl ester (CK-21-3)



Zu einer Lösung aus 0.150 g (0.52 mmol) Galanthamin in 2 ml Dichlormethan werden 89 μ l (0.100 g, 0.57 mmol) Diethylazodicarboxylat zugefügt, und die Lösung wird 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer wird der Rückstand (0.258 g) mittels Flashchromatographie über Kieselgel (25 g, Laufmittel Dichlormethan/Petrolether = 1/1 + 4 % Triethylamin) gereinigt. Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 0.168 g eines weißen Schaumes.

10 Ausbeute: 0.168 g (0.36 mmol, 70 %), weißer Schaum, (M_w = 461.6)

DC: R_f = 0.66 (Dichlormethan/Methanol = 9/1 + 2 % conc. NH_3 -Lösung)

mp.: 40 - 42°C (Petrolether/Dichlormethan = 1/1 + 4 % Triethylamin)

15

IR: KBr

ν (cm^{-1}) 3553 (v), 3305 (m), 2981 (s), 2935 (s), 1742 (s), 1722 (s)

1H -NMR: (200.13 MHz, $CDCl_3$, TMS)

20

δ 6.77 (bs, 1 H), 6.64 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 5.84 - 6.06 (m, 2 H), 4.53 (s, 1 H), 3.98 - 4.23 (m, 6 H), 3.69 - 3.87 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.01 - 3.42 (m, 2 H), 2.66 (bd, J = 15.7 Hz, 1 H), 2.33 (bs, 0.2 H), 1.65 - 1.77 (m, 2 H), 1.35 - 1.47 (m, 1 H), 1.09 - 1.35 (m, 6 H)

25

^{13}C -NMR: (50.32 MHz, $CDCl_3$, TMS)

δ 155.1 (s), 145.9 (s), 143.9 (s), 132.8 (d), 130.2 (s), 127.5 (d), 126.9 (d), 121.4 (d), 111.1 (d), 81.2 (s), 80.9 (s), 69.5 (t), 61.9 (d), 56.8 (t), 55.8 (q), 49.8 (t), 48.1 (s), 35.6 (t), 29.8 (t), 28.1 (q), 28.0 (q)

30

LC/MS: t_{Ret} = 8.08 min, (Zorbax SB-Säule, 2.1 mm x 30 mm, RP-18, 3 μ m, 0.5 ml/min, Methanol/ H_2O (40/60 \rightarrow 100/0 (v/v) in 2 min)

APCI-PI-MS

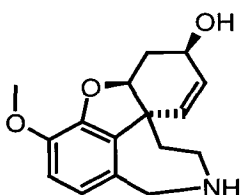
462 (100), 444 (32), 286 (34), 274 (12), 256 (29)

APCI-NI-MS

460

5

Verfahren zur Synthese von Norgalanthamin



10 Methode A

20 g (70 mmol) Galanthamin wird mit 14.206 g (0.07 mol) *m*-Chlorperbenzoesäure (85 %) in 350 ml Dichlormethan und anschließender Zugabe von 9.730 g (35 mmol) Fe(II)SO₄·7 H₂O in 100 ml Methanol umgesetzt. Die Reaktion wird nach 20 Minuten mit 200 ml 2 N Salzsäure terminiert. Nach dem Abdestillieren der leicht flüchtigen Lösungsmittel, der Säure-Base-Trennung und Abfiltration des Fe(OH)_x-Niederschlags mittels einer Hyflo-Nutsche wird Filtrat über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Man erhält ca. 18 g des Rohprodukts in Form eines gelben Schaumes.

Aufarbeitung Variante 1 (CK-1-1)

Das Rohprodukt (18.46 g) wird in ca. 200 ml Essigsäureethylester/Methanol/Triethylamin (90/10/2) unter leichten Erwärmen aufgenommen. Beim Abkühlen fällt erneut Fe(OH)_x aus, welches abfiltriert wird. Die Reinigung erfolgt mittels MPLC-Chromatographie (Kieselgel, h = 25 cm, d = 3.6 cm, v = 300 nm) mit einem geänderten Laufmittelgemisch (Essigsäureethylester/Methanol/Triethylamin = 95/5/2 → 90/10/2 → 80/20/2). Der Norgalanthamin-Gehalt beträgt laut einer HPLC-Quantifizierung (Coffein als interner Standard) nur 68 %.

Ausbeute: 10.34 g (38 mmol, 54 %), gelblicher, amorpher Feststoff (M_w = 273.3)

Aufarbeitung Variante 2 (CK-1-11)

Das Rohprodukt (16.48 g) wird in 100 ml Methanol gelöst, mit einer Lösung aus 12.86 g (102 mmol) Oxalsäure Dihydrat in 100 ml Methanol versetzt und vorsichtig erwärmt, um die Lösung zu homogenisieren. Danach läßt man die Lösung auf Raumtemperatur und dann auf ca. 5°C abkühlen und filtriert das auskristallisierte Produkt ab und wäscht den Niederschlag mit Methanol. Die vereinigten eingengten Methanollösungen werden erneut einer Umkristallisation unterworfen.

Ausbeute: 16.108 g (43 mmol, 62 %), farbloser kristalliner Feststoff

Ber. für $C_{16}H_{19}NO_3 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0.5 H_2O$ C, 58.06 H, 5.95 N, 3.76

Gef. C, 57.91, H, 5.88, N, 3.69

5 Methode B (CK-1-10)

- 2.000 g (6.96 mmol) Galanthamin und 0.981 g (10.44 mmol) Wasserstoffperoxid-Harnstoff-Addukt werden in 25 ml Dichlormethan und 5 ml Methanol bei Raumtemperatur zwei Tage gerührt, anschließend mit 0.030 g Platin/Aktivkohle versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Bei der Zugabe des Katalysators ist eine starke Gasentwicklung zu beobachten. Dann
- 10 werden 0.967 g (3.48 mmol) $Fe(II)SO_4 \cdot 7 H_2O$ in 5 ml MeOH zugesetzt, und die braune Suspension wird stark gerührt. Die Reaktion wird nach 20 Minuten mit 50 ml gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung terminiert. Die Reaktionslösung wird mittels einer Hyflo-Filterhilfe filtriert. Die Phasen werden separiert, und die wäßrige Phase wird erschöpfend mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung (50 ml) und mit gesättigter NaCl-
- 15 Lösung (50 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt (1.925 g) wird in 10 ml Methanol gelöst, mit einer Lösung aus 1.332 g (10.6 mmol) Oxalsäure Dihydrat in 10 ml Methanol versetzt und vorsichtig erwärmt, um die Lösung zu homogenisieren. Danach läßt man die Lösung auf Raumtemperatur und dann auf ca. 5°C abkühlen und filtriert das auskristallisierte Produkt ab und wäscht den Niederschlag mit Methanol. Die vereinigten
- 20 eingeeengten Methanollösungen werden erneut einer Umkristallisation unterworfen.

Ausbeute: 1.010 g (2.7 mmol, 39 %), farbloser kristalliner Feststoff ($M_w = 371.4$), laut HPLC 97 %

Methode C:

25 Demethylierung von Norgalanthamin mittels Diethylazodicarboxylat (CK-1-7)

- Zu einer Lösung aus 0.300 g (1.04 mmol) Galanthamin in 3 ml Dichlormethan werden 178 µl (0.199 g, 1.144 mmol) Diethylazodicarboxylat zugefügt, und die Lösung wird drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer bei 40°C wird der Rückstand
- 30 in 5 ml Ethanol und 5 ml 4 N Salzsäure gelöst und bei 80°C für eineinhalb Stunden gerührt. Die Reaktion kühlt man auf Raumtemperatur ab und verdünnt die Lösung mit 5 ml Wasser. Der Ethanol-Anteil wird im Rotationsverdampfer abdestilliert, und die wäßrige Phase wird dreimal jeweils 10 ml Diethylether extrahiert. Die wäßrige Phase wird durch Zugabe Natriumcarbonat und Natriumhydroxid auf pH 10 – 11 eingestellt und viermal mit jeweils 20 ml Dichlormethan extrahiert.
- 35 Die vereinigten Phasen werden mit 40 ml gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Filtrieren und dem Einengen wird der Rückstand (0.268 g) mittels MPLC über Kieselgel (60 g, Laufmittel Essigsäureethylester/Ethanol/Triethylamin = 19/1/0.4) gereinigt. Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 0.136 g eines gelblichen Schaumes.

Ausbeute: 0.136 g (0.495 mmol, 48 %), weißgelblicher Schaum, ($M_w = 273.3$), HPLC identisch mit einer Referenzprobe

- 5 HPLC: $t_{\text{Ret}} = 3.79$ min, 96.3 % (Merck Purospher-Säule, 4.0 mm x 125 mm, RP-18e, 5 μm , 250 nm, 1 ml/min, Acetonitril/ 20 mM Trichloressigsäure in H_2O (15/80 v/v)

Methode D:

D methylierung von Norgalanthamin mittels Di-*tert.*-butylazodicarboxylat (CK-1-6)

10

0.300 g (1.04 mmol) Galanthamin und 0.264 g, (1.144 mmol) Di-*tert.*-butylazodicarboxylat in 3 ml Dichlormethan werden analog der oben beschriebenen Prozedur drei Tage bei Raumtemperatur umgesetzt, eingengt und in 5 ml Ethanol und 5 ml 4 N Salzsäure für 30 Minuten bei 80°C gerührt. Die Reaktion kühlt man auf Raumtemperatur ab, und verdünnt die Lösung mit 5 ml
15 Wasser. Nach der wäßrigen Aufarbeitung wird der Rückstand (0.259 g) mittels MPLC über Kieselgel (60 g, Laufmittel Essigsäureethylester/Ethanol/Triethylamin = 19/1/0.4) gereinigt. Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 0.132 g eines weißgelblichen Schaumes.

20

Ausbeute: 0.132 g (0.48 mmol, 46 %), weißgelblicher Schaum, ($M_w = 273.3$), HPLC identisch mit einer Referenzprobe

HPLC: $t_{\text{Ret}} = 3.74$ min, 100 % (Merck Purospher-Säule, 4.0 mm x 125 mm, RP-18e, 5 μm , 250 nm, 1 ml/min, Acetonitril/ 20 mM Trichloressigsäure in H_2O (15/80 v/v)

Methode E:

- 25 **V**erseifung von (4*aS*,6*R*,8*aS*)-3-Methoxy-12-trifluoracetyl-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4*aH*-[1*b*]n-zofuro[3*a*,3,2-*ef*][2]benzazepin-6-ol

Methode A (CK-40-2)

30

3.3 ml einer 0.25 M Kaliumhydroxid-Lösung (0.045 g (0.81 mmol), in Dioxan/Methanol/Wasser (10/2/5) werden mit 0.100 g (0.27 mmol) N-Trifluoracetylnorgalanthamin versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung mit 0.4 ml 2 N Salzsäure verdünnt und die flüchtigen Bestandteile werden im Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung aufgenommen und fünfmal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen,
35 über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Rotationsverdampfer unter verminderten Druck eingengt. Man erhält 0.070 g eines weißgelblichen Schaumes von 95 %iger Reinheit (HPLC, Coffein als interner Standard).

Ausbeute: 0.070 g (0.067, 0.25 mmol, 91 %), weißgelblicher Schaum ($M_w = 273.3$)

Methode B (CK-40-3)

5 Eine Lösung aus 0.100 (0.27 mmol) N-Trifluoracetyl-norgalanthamin und 0.243 g (1.35 mmol) 30 %ger Natriummethanolat-Methanol-Lösung in 3 ml Tetrahydrofuran/Methanol (1/1) wird drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit 0.7 ml 2 N Salzsäure neutralisiert und die Lösung wird bis zur Trockne eingeeengt, der Rückstand wird mit 25 ml Dichlormethan aufgenommen und mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Rotationsverdampfer unter
10 verminderten Druck eingeeengt. Nach dem Trocknen im Vakuum erhält man einen gelblichen Schaum (0.067 g) von 76 %ger Reinheit (HPLC, Coffein als interner Standard).

Ausbeute: 0.067 g (0.051 g, 0.19 mmol, 69 %), weißgelblicher Schaum ($M_w = 273.3$)

15 **Methode G:**

Trennung der (+) und (-) Isomeren von rac. Norgalanthamin (4)

Herstellung von (-) Norgalanthamin (8)

20 Zu einer Lösung von 10.92 g (40.0 mmol) rac. Norgalanthamin (4) in 40 ml Methanol wird eine Lösung von 7.72 g (20.0 mmol) (+)-O,O-Di-p-Toluoylweinsäure in 15 ml Methanol getropft und anschließend mit 1 ml Methanol nachgewaschen. Die Lösung wird mit einem Impfkristall versetzt und zwei Tage bei 4°C stehen gelassen. Dann wird mit einem Glasstab gut durchgerieben und weitere zwei bis fünf Tage bei 4°C stehen gelassen, wobei immer wieder mit einem Glasstab gut durchgerieben wird. Anschließend wird das ausgefallene Salz abgesaugt, dreimal mit eiskaltem Methanol
25 nachgewaschen und in 100 ml Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wird mit konzentriertem wässrigen Ammoniak basisch gemacht und dreimal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4 , Aktivkohle), filtriert und eingedampft, wodurch 2.90 g (37.5 % d. Th.) farblose Kristalle mit einem Drehwert von $\alpha_D^{22}[\text{CHCl}_3] = -62.4$ an (-) Norgalanthamin (8) erhalten
30 werden. Die methanolische Mutterlauge wird eingedampft, der Rückstand in 100 ml Wasser aufgenommen und wie das reine Salz oben behandelt, wodurch 4,1 g (53.1 % d. Th.) Rohprodukt rückgewonnen werden können, die wie folgt zur Gewinnung von (+) Norgalanthamin verwendet werden.

35 Herstellung von (+) Norgalanthamin

Zu einer Lösung von 4.1 g (15.0 mmol) rückgewonnenem Norgalanthamin (dieses ist angereichert an (+) Isomeren) in 21 ml Methanol wird eine Lösung von 2.9 g (7.5 mmol) (-)-O,O-Di-p-Toluoylweinsäure in 5.6 ml Methanol getropft, wobei mit 0.5 ml Methanol nachgewaschen wird. Die Lösung wird mit

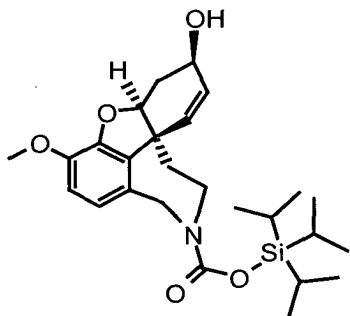
einem Impfkristall versetzt und wie bei der Gewinnung von (-) Norgalanthamin behandelt, wodurch 3.0 g (39 % d. Th.) farblose Kristalle mit einem Drehwert von $\alpha_D^{22}[\text{CHCl}_3] = +57,5^\circ$ an (+) Norgalanthamin erhalten werden.

Alternativ wird (+) Norgalanthamin auch durch Umsetzung von rac. Norgalanthamin (4) mit (-)-O,O-Di-p-Toluoylweinsäure analog der obigen Vorschrift mit einem Drehwert von $\alpha_D^{22}[\text{CHCl}_3] = +60,5^\circ$ erhalten.

Beispiel 182

SPH-1534

- 10 **(4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benz-azepin-11(12H)-yl)carbonsäuretriisopropylsilylester (CK-9-2)**



- 15 0.200 g (0.732 mmol) Norgalanthamin (68 % (HPLC, CK-1-1)) und 0.47 ml (0.341 g, 3.37 mmol) Triethylamin werden in einem Einhalskolben mit Septum und CO₂-Ballon, der durch Evakuieren und Spülen mit Kohlendioxid befüllt wird, bei -80° C in 6 ml Dichlormethan vorgelegt. Anschließend wird die Lösung so weit abgekühlt, daß festes Kohlendioxid in der Reaktionslösung ausfällt. Nach eineinhalb Stunden bei ca. -80 - -90° C wird mittels einer Spritze
- 20 Triisopropylsilylchlorid (0.155 ml, 0.141 g, 0.732 mmol) zugegeben. Anschließend erwärmt man die Reaktionslösung langsam über Nacht auf Raumtemperatur. Dabei fällt ein farbloser Niederschlag aus. Die Reaktionslösung wird mit 10 ml 1N Salzsäure aufgenommen, die Phasen werden separiert, und die wäßrige Phase wird zweimal mit 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 10 ml 1N Salzsäure und mit 10 ml gesättigter
- 25 Kochsalz-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das gelbe viskose Öl (0.315 g) wird mittels Säulenchromatographie über Kieselgel mit dem Laufmittel Petrolether/Essigsäureethylester gereinigt. Nachdem Einengen erhält man 0.208 g des Produktes in Form eines farblosen Schaumes.
- 30 Ausbeute: 0.208 g (0.44 mmol, 60 %), farbloser Schaum, (M_w = 473.7)

DC: $R_f = 0.35$ (Petrolether/Essigsäureethylester = 1/1)

mp.: 53 – 54°C (Petrolether/Essigsäureethylester = 1/1)

5 IR: KBr

ν (cm⁻¹) 3556 (m), 3454 (m), 2946 (s), 1679 (s)

¹H-NMR: (200.13 MHz, CDCl₃, TMS)

10 δ 6.60 - 6.85 (m, 2 H), 5.93 - 6.09 (m, 2 H), 4.90 (d, $J = 15.3$ Hz, 0.4 H), 4.80 (d, $J = 15.7$ Hz, 0.6 H), 4.57 (s, 1 H), 4.06 - 4.40 (m, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.27 - 3.57 (m, 0.4 H), 2.70 (bd, $J = 16.3$ Hz, 1 H), 2.41 (bd, $J = 11.0$ Hz, 0.6 H), 1.60 - 2.11 (m, 3 H), 1.29 (bh, $J = 5.1$ Hz, 3 H), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 8 H), 0.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 10 H)

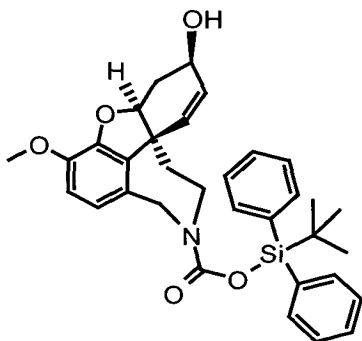
¹³C-NMR: (50.32 MHz, CDCl₃, TMS)

15 δ 154.4 und 153.9 (s), 146.5 und 146.2 (s), 144.3 und 144.1 (s), 132.2 und 131.8 (d), 129.4 und 129.2 (s), 127.9 (d), 126.5 (d), 121.6 und 120.9 (d), 111.1 und 110.9 (d), 88.2 (d), 61.8 (d), 55.8 und 55.7 (q), 52.5 und 51.7 (t), 48.3 (s), 46.4 und 45.8 (t), 37.3 und 36.1 (t), 29.7 (t), 17.77, 17.75, 17.68 und 17.65 (q), 11.9 (d)

20 Beispiel 183

SPH-1535

(4*aS*,6*R*,8*aS*)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4*aH*-[1]benzofuro[3*a*,3,2-*ef*][2]benzazepin-11(12*H*)-yl)carbonsäure-*tert*.-butyldiphenylsilylester



25

Analog der Vorschrift für das N-Triisopropylsilyloxycarbonylnorgalanthamin (TBDP-Cl) wird Norgalanthamin (68 % (HPLC, CK-1-1)) mit 1 bzw. 1.1 Äquivalenten *tert*.-Butyldiphenylsilylchlorid und 5 Äquivalenten Triethylamin umgesetzt. Anschließend wird die Reaktion mit Wasser bzw. verdünnter
30 Salzsäure terminiert, die Phasen werden separiert, und die wäßrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen mit Na₂SO₄, dem Filtrieren und dem Einengen wird der amorphe

Schaum mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Essigsäureethylester/Petrolether = 1/1) gereinigt.
Man erhält einen farblosen Schaum.

	Bedingungen:	wäßrige Aufarbeitung:	Ausbeute ($M_w = 524.7$):
CK-10-1	0.200 g (0.732 mmol) Norgalanthamin, 0.172 ml (0.181 g, 0.732 mmol) TBDP-Cl	10 ml 1 N Salzsäure	0.282 g (0.538 mmol, 73 %)
CK-10-2	0.200 g (0.732 mmol) Norgalanthamin, 0.172 ml (0.181 g, 0.732 mmol) TBDP-Cl	10 ml aqua dest	0.196 g (0.37 mmol, 51 %)
CK-10-3	0.400 g (1.46 mmol) Norgalanthamin, 0.38 ml (0.398 g, 1.606 mmol) TBDP-Cl	20 ml 0.3 M Salzsäure	0.505 g (0.96 mmol, 66 %)

5 DC: $R_f = 0.40$ (Petrolether/Essigsäureethylester = 1/1)

mp.: 71 – 80°C °C (Petrolether/Essigsäureethylester = 1/1)

IR: KBr

10 ν (cm^{-1}) 3553 (m), 3454 (bm), 2932 (s), 1686 (s), 1625 (m)

$^1\text{H-NMR}$: (200.13 MHz, CDCl_3 , TMS)

15 δ 7.20 - 7.68 (m, 10 H), 6.56 - 6.77 (m, 2 H), 4.83 - 5.03 (m, 1 H), 5.03 (s, 1 H), 4.02 - 4.40 (m, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.63 (bt, $J = 13.1$ Hz, 0.3 H), 3.41 (bt, $J = 12.9$ Hz, 0.7 H), 2.70 (bd, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 2.41 (bd, $J = 19.7$ Hz, 1 H), 1.78 - 2.10 (m, 2 H), 1.54 - 1.76 (m, 1 H), 1.05 (s, 9 H)

$^{13}\text{C-NMR}$: (50.32 MHz, CDCl_3 , TMS)

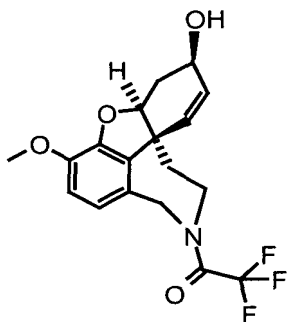
20 δ 153.7 und 153.2 (s), 146.6 und 146.1 (s), 144.4 und 144.2 (s), 135.0 und 134.7 (d), 132.4 und 132.3 (s), 132.4 (s), 132.3 und 131.8 (s), 129.7 und 129.6 (d), 129.2 und 129.0 (s), 126.5 (s), 121.8 und 121.2 (d), 111.1 und 110.9 (d), 88.3 und 88.1 (d), 61.8 (d), 55.9 (q), 52.7 und 51.8 (t), 48.3 (s), 46.5 und 46.1 (t), 37.4 und 35.8 (t), 29.7 (t), 27.0 und 26.9 (q), 19.1 und 18.9 (d)

25 **B ispi I 184**

SPH-1536

(4aS,6R,8aS)-3-M thoxy-12-trifluorac tyl-5,6,9,10,11,12-h xahydro-4aH-[1]b nzofuro[3a,3,2- f]-

[2]b nzaz pin-6-ol



Methode A (CK-32-1)

- 5 Zu einer Lösung von 1.00 g (3.66 mmol) Norgalanthamin (68 % (HPLC, CK-1-1)), 1.5 ml (1.095 g, 10.8 mmol) Triethylamin in 5 ml absolutem Dichlormethan wird bei 0°C eine Lösung bestehend aus 5 ml Dichlormethan und 4.6 ml (3.333 g, 32.9 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid innerhalb von 15 Minuten zugetropft. Anschließend rührt man die Lösung 1.75 Stunden bei 0°C und terminiert dann die Reaktion durch Zugabe von 5.5 ml 2 N Salzsäure. Die Phasen werden
- 10 separiert, und die wäßrige Phase wird dreimal mit jeweils 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 30 ml gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt (0.866 g) wird mittels MPLC (Kieselgel, h = 25 cm, d = 3.6 cm, v = 300 nm, Laufmittel Petrolether/Essigsäureethylester = 2/1) gereinigt. Nach dem Einengen und dem Trocknen im Vakuum wird das Produkt als weißgelblicher Schaum
- 15 (0.866 g) erhalten.

Ausbeute: 0.866 g (1.95 mmol, 53 %), weißgelblicher Schaum, M_w = 369.3

Methode B (CK-32-2)

- 20 2.52 g Norgalanthamin (≈ 90 %ig, 2.268 g, 8.30 mmol) und 3.45 ml (2.520 g, 24.9 mmol) Triethylamin werden in 20 ml absoluten Dichlormethan gelöst. Anschließend wird eine Lösung aus 1.211 ml (1.830 g, 8.71 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid und 10 ml Dichlormethan innerhalb von 30 Minuten bei 0°C zugetropft. Man erwärmt auf Raumtemperatur, gibt portionsweise weiteres Trifluoressigsäureanhydrid (1.2 ml, 1.830 g, 8.71 mmol) zu und rührt die Reaktionslösung über
- 25 Nacht. Die Lösung wird mit 120 ml Essigsäureethylester verdünnt und mit jeweils 50 ml 1 N Salzsäure, mit 50 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung und zweimal mit jeweils 50 ml gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nach dem Einengen wird der Rückstand in 150 ml Dichlormethan gelöst, und 141.1 g einer 5 %igen NH₃-Lösung werden zugefügt. Die zweiphasige Lösung wird bei Raumtemperatur stark gerührt. Nach 30 Minuten
- 30 werden die Phasen separiert, und die wäßrige Phase wird mit Dichlormethan (zweimal 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 N Salzsäure (zweimal 50 ml) und mit

gesättigter Kochsalz-Lösung (zweimal 50 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand (2.77 g) wird mittels MPLC (450 g Kieselgel, ν = 300 nm, Laufmittel Petrolether/Essigsäureethylester = 1/1) gereinigt. Nach dem Einengen und dem Trocknen im Vakuum wird das Produkt als weißgelblicher Schaum (2.6171 g) erhalten.

5

Ausbeute: 2.6171 g (7.09 mmol, 85 %), weißgelblicher Schaum (M_w = 369.3)

DC: R_f = 0.23 (Petrolether/Essigsäureethylester = 1/1)

10 mp.: 65 - 68°C (Petrolether/Essigsäureethylester = 1/1)

IR: KBr

ν (cm⁻¹) 3546.3 (v), 3417 (bv), 2924 (m), 1690 (s)

15 ¹H-NMR: (200.13 MHz, CDCl₃, TMS)

δ 6.62 - 6.92 (m, 2 H), 5.88 - 6.16 (m, 2 H), 5.25 (d, J = 15.2 Hz, 0.5 H), 4.85 (d, J = 16.6 Hz, 0.5 H), 4.42 - 4.77 (m, 2 H), 4.02 - 4.34 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.60 - 3.83 (m, 0.5 H), 3.27 - 3.50 (m, 0.5 H), 2.72 (d, J = 16.0 Hz, 1.0 H), 2.29 (bs, 0.7 H), 1.80 - 2.13 (m, 3 H)

20 ¹³C-NMR: (50.32 MHz, CDCl₃, TMS)

δ 156.1 (m), 146.4 und 146.(s), 144.8 und 144.7 (s), 132.0 (s), 128. 8 und 128.5 (d), 126.6 und 126.1 (s), 125.7 und 125.3 (d), 120.9 und 119.1 (d), 121.9 (q, J = 288 Hz), 111.3 (d), 88.1 und 88.0 (d), 61.6 (d), 55.8 (q), 52.6 und 51.8 (t), 47.9 (s), 46.5 und 46.3 (t), 38.4 und 35.4 (t), 29.64 und 29.58 (t)

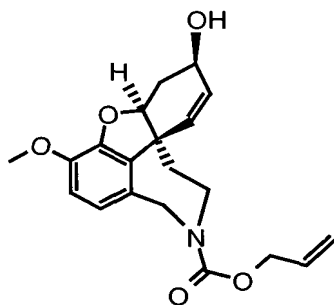
25

B ispiel 185

SPH-1537

(4*aS*,6*R*,8*aS*)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4*aH*-[1]benzofuro[3*a*,3,2-*ef*][2]benzazepin-11(12*H*)-yl)carbonsäureallylester

30



Variante A (CK-17-1)

3.000 g (11.0 mmol) Norgalanthamin werden bei 0°C in einer Lösung aus 10 ml absolutem Dichlormethan und 4.6 ml (3.333 g, 32.9 mmol) Triethylamin vorgelegt. Bei 0°C wird eine Lösung, bestehend aus 1.454 g (12.1 mmol) Chlorameisensäureallylester und 5 ml absolutem

- 5 Dichlormethan, innerhalb von 20 Minuten zugetropft. Die Reaktionslösung wird über Nacht gerührt und dabei auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionslösung wird mit 50 ml 1 N Salzsäure und 50 ml Dichlormethan aufgenommen. Die Phasen werden separiert, und die wässrige Phase wird dreimal mit jeweils 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 100 ml gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄
- 10 getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt (3.2 g) wird mittels MPLC (Kieselgel, h = 25 cm, d = 3.6 cm, v = 300 nm, Laufmittel Petrolether/Essigsäureethylester = 2/1) getrennt. Nach dem Einengen und dem Trocknen im Vakuum erhält man das Produkt als weißgelblichen Schaum (2.594 g) und 0.232 g eines Nebenproduktes, welches als N,O-Diallyloxycarbonylnorgalanthamin identifiziert wurde.

15

Ausbeute: 2.594 g (7.26 mmol, 66 %)

DC: R_f = 0.30 (Petrolether/Essigsäureethylester = 1/1)

- 20 mp.: 44 – 46°C (Petrolether/Essigsäureethylester = 1/1)

IR: KBr

ν (cm⁻¹) 3550 (m), 3458 (m), 1700 (s)

- 25 ¹H-NMR: (200.13 MHz, CDCl₃, TMS)

δ 6.62 – 6.86 (m, 2 H), 5.95 – 6.09 (m, 2 H), 5.76 – 5.94 (m, 1 H), 5.10 – 5.33 (m, 2 H), 4.93 und 4.83 (d und d, J = 15.1 Hz und J = 15.7 Hz, 1 H), 4.45 – 4.68 (m, 3 H), 4.05 – 4.44 (m, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.27 – 3.55 (m, 1 H), 2.70 (bdd, J = 15.1 Hz und J = 15.7 Hz, 1 H), 2.26 (bs, 0.5 H), 1.93 – 2.11 (m, 1 H), 1.69 – 1.92 (m, 1 H)

30

¹³C-NMR: (50.32 MHz, CDCl₃, TMS)

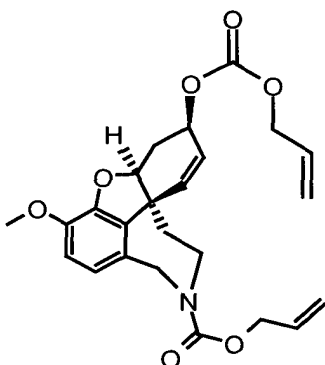
δ 155.1 und 155.0 (s), 146.4 (s), 144.3 (s), 132.7 (d), 132.3 und 132.0 (s), 129.1 (s), 128.0 (d), 126.2 (d), 121.4 und 120.8 (d), 117.3 und 116.7 (t), 111.1 und 110.9 (d), 88.1 und 88.0 (d), 65.9 und 65.8 (t), 61.7 (d), 55.7 (q), 51.8 und 51.3 (t), 48.2 (s), 45.8 und 45.3 (t), 37.2 und 36.3 (t), 29.7 (t)

35

Beispi I 186

SPH-1538

(4a*S*,6*R*,8a*S*)-6-(2-Allyloxycarbonyloxy)-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4a*H*-[1]benzofuro[3*a*,3,2-*ef*][2]benzazepin-11(12*H*)-yl)carbonsäureallyl ester



5

Farbloses Wachs, ($M_w = 441.5$)

DC: $R_f = 0.51$ (Petrolether/Essigsäureethylester = 1/1)

10 IR: KBr

ν (cm^{-1}) 2947 (m), 1739 (s), 1700 (s)

$^1\text{H-NMR}$: (200.13 MHz, CDCl_3 , TMS)

15 δ 6.56 - 6.81 (m, 2 H), 6.22 (d, $J = 10.3$ Hz, 1 H), 5.73 - 6.04 (m, 3 H), 5.08 - 5.40 (m, 5 H), 4.90 (d, $J = 15.5$ Hz, 0.5 H), 4.80 (d, $J = 15.9$ Hz, 0.5 H), 4.44 - 4.64 (m, 5 H), 4.04 - 4.43 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.24 - 3.54 (m, 1 H), 2.78 (bd, $J = 16.4$ Hz, 1 H), 1.65 - 2.21 (m, 3 H)

$^{13}\text{C-NMR}$: (50.32 MHz, CDCl_3 , TMS)

20 δ 155.0 und 154.8 (s), 154.4 (s), 147.2 (s), 144.1 (s), 132.7 (d), 131.5 (d), 130.9 (s), 130.6 (d), 128.9 und 128.8 (s), 122.3 (d), 120.6 und 120.1 (d), 118.3 (t), 117.2 und 116.6 (t), 111.5 und 111.3 (d), 85.3 (d), 68.1 (t), 66.5 (d), 65.8 und 65.7 (t), 55.8 (q), 51.6 und 51.2 (t), 47.8 (s), 45.6 und 45.2 (t), 37.6 und 36.7 (t), 27.5 (t)

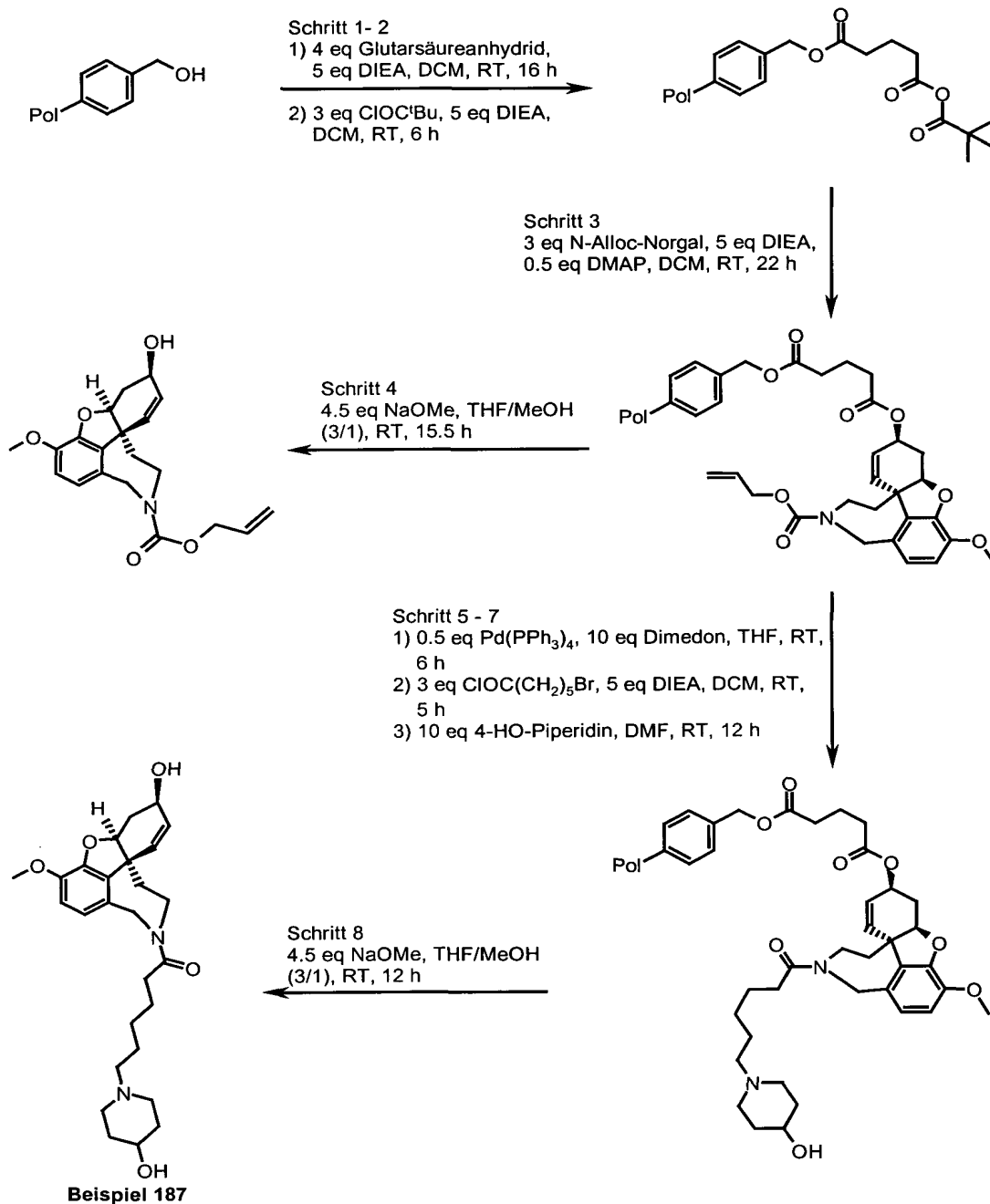
Variante B (CK-17-2)

1.000 g (3.66 mmol) Norgalanthamin (68 % (HPLC, CK-1-1)), gelöst in 3 ml absolutem
25 Dichlormethan, und 0.441 g (3.66 mmol) Chlorameisensäureallylester, gelöst in 2 ml absolutem Dichlormethan, werden analog der Methode A mit 1.48 ml (1.448g, 18.3 mmol) Pyridin umgesetzt. Nach der wäßrigen Aufarbeitung analog der Methode A und einer Säulenchromatographie (50 g Kieselgel, Laufmittel Petrolether/Essigsäureethylester = 2/1 \rightarrow 1/1) erhält man 0.784 g eines farblosen Schaumes und 0.214 g des selben Nebenproduktes.

30 Ausbeute: 0.784 g (2.19 mmol, 60 %)

B ispi I 187

Sch ma zu B ispi I 187



5

Schritt 1 - 4

Immobilisierung von (4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro-[3a,3,2-ef][2]benzoazepin-11(12H)-yl)carbonsäureallylester an einem Hydroxymethyl-Polystyrolharz (Merrifield-Harz)

In einer beiderseits verschlossenen 5-ml-Polyethylenfritte werden 0.200 g (0.208 mmol) Hydroxymethylpolystyrolharz (1.04 mmol/g, Merrifield-Harz³) in 3 ml Dichlormethan suspendiert und 30 Minuten ca. 40-mal pro Minute geschüttelt. Nach dem Filtrieren werden 0.095 g (0.832 mmol) Glutarsäureanhydrid, 178 µl (0.134 g, 1.04 mmol) Ethyldiisopropylamin in 2 ml Dichlormethan zugefügt, und die Suspension wird 16 Stunden bei Raumtemperatur ca. 40-mal pro Minute geschüttelt. Die Reaktionslösung wird abfiltriert, und das Harz wird einmal mit Dichlormethan, einmal mit Methanol und fünfmal mit Dichlormethan mit jeweils 2.5 ml gewaschen. Nachfolgend wird das Harz in 77 µl (0.075 g, 0.624 mmol) Pivaloylchlorid, 178 µl (0.134 g, 1.04 mmol) Ethyldiisopropylamin in 1.75 ml Dichlormethan suspendiert und sechs Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach dem Filtrieren und dem Waschen mit Dichlormethan (1 x 2.5 ml), Tetrahydrofuran (1 x 2.5 ml) und Dichlormethan (5 x 2.5 ml) wird das Harz in einer Lösung aus 0.230 g (0.624 mmol) N-Allyloxycarbonylnorgalanthamin, 0.013 g (0.104 mmol) 4-Dimethylaminopyridin und 178 µl (0.134 g, 1.04 mmol) Ethyldiisopropylamin in 2 ml Dichlormethan bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach 22 Stunden wird die Reaktion durch Abfiltrieren der Reaktionslösung terminiert, das Harz mit Dichlormethan (1 x 2.5 ml), mit Dimethylformamid (2 x 2.5 ml) und mit Dichlormethan (5 x 2.5 ml) gewaschen, trocken gesaugt und im Vakuum bei 30 bis 50 mbar über Nacht getrocknet.

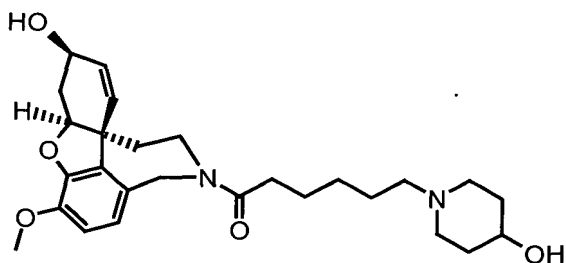
Zur Feststellung der Beladung wird ein Aliquot des Harzes (0.262 g) in 2.5 ml Methanol/Tetrahydrofuran (1/3) 30 Minuten gequollen, filtriert und in einer Lösung von 0.168 g (0.933 mmol) 30 %ger Natriummethanolat-Methanol-Lösung in 0.5 ml Methanol und 1.5 ml Tetrahydrofuran suspendiert. Die Mischung wird 15.5 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt, abfiltriert, und das Harz dreimal mit Methanol/Dichlormethan (1/1, 2.5 ml) und dreimal mit Dichlormethan (2.5 ml) extrahiert. Die vereinigten Filtrate werden mit 95 µl (0.067 g, 1.248 mmol) Trifluoressigsäure neutralisiert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (5 g Kieselgel, Laufmittel Petrolether/Essigsäureethylester = 1/1) gereinigt. Nach dem Einengen und dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 0.048 g eines farblosen, glasigen Feststoffes.

Ausbeute: 0.048 g (0.13 mmol, 65 % bezogen auf den Substitutionsgrad des Hydroxymethylharzes), ¹H-NMR-Spektrum identisch mit dem Ausgangsmaterial

B ispiel 187/Schritt 5 – 8

SPH-1539

1-(4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-f]-[2]benzazepin-11(12H)-yl)-6-(4-hydroxy-1-piperidyl)hexan-1-one (CK-36-1)



- 5 0.273 g Harz, dargestellt aus 0.200 g (0.208 mmol) Hydroxymethylpolystyrolharz1 (1.04 mmol/g) nach der oben beschriebenen Methode A, 0.120 g (0.104 mmol) Pd(Ph₃P)₄, 0.292 g (2.08 mmol) Dimedon werden in 2.5 ml Tetrahydrofuran in einer beiderseits verschlossenen 5-ml-Polyethylenfritte sechs Stunden bei Raumtemperatur ca. 40-mal pro Minute geschüttelt. Das Harz wird filtriert und mit Dichlormethan (1 x 2.5 ml), mit Dichlormethan/Methanol/Ethyl-diisopropyl-
- 10 amin (5/4/1) (3 x 2.5 ml) und abschließend mit Dichlormethan (5 x 2.5 ml) gewaschen. Nachfolgend versetzt man das Harz mit einer Lösung aus 96 µl (0.133 g, 0.624 mmol) 6-Bromocaproylchlorid und 178 µl (0.134 g, 1.04 mmol) Ethyl-diisopropylamin in 2 ml Dichlormethan und schüttelt fünf Stunden bei Raumtemperatur. Nach dem Waschen mit Dimethylformamid (6 x 2.5 ml) wird das Harz in einer Lösung aus 0.210 g (2.08 mmol) 4-Hydroxypiperidin und 2 ml
- 15 Dimethylformamid zwölf Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Das Harz wird dreimal mit jeweils 2.5 ml Dichlormethan und dreimal mit jeweils 2.5 ml Tetrahydrofuran gewaschen und nachfolgend in einer Lösung von 0.168 g (0.933 mmol) 30 %ger Natriummethanolat-Methanol-Lösung in 0.5 ml Methanol und 1.5 ml Tetrahydrofuran suspendiert. Nach zwölf Stunden bei Raumtemperatur wird das Harz filtriert und mit Methanol/Dichlormethan (1/1, 3 x 2.5 ml) und mit
- 20 Dichlormethan (3 x 2.5 ml) extrahiert. Die vereinigten Filtrate werden mit 95 µl (0.067 g, 1.248 mmol) Trifluoressigsäure neutralisiert und am Rotationsverdampfer auf ca. 2 ml Volumen eingeeengt. Das Rohprodukt wird mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (PSC-Fertigplatte², Laufmittel Dichlormethan/Methanol = 9/1 + 3 % Triethylamin) gereinigt. Von der eingeeengten Produktfraktion wird anschließend mittels einer Säulenfiltration über Aluminiumoxid
- 25 (pH 9 - 10, Laufmittel Dichlormethan/Methanol = 20/1) Triethylammoniumtrifluoracetat abgetrennt. Nach dem Einengen und Trocknen im Hochvakuum erhält man 0.012 g des Produktes in Form eines gelblichen Schaumes.

Ausbeute: 0.012 g (0.025 mmol, 12 % bezogen auf den Substitutionsgrad des Hydroxymethyl-

30 harzes), weißbräunliches Wachs (M_w = 470.6)

1 Hydroxymethyl-Resin, D-1160, Bachem Feinchemikalien AG

2 PSC-Fertigplatte von Merck, Art.-nr.: 113 895, 20 x 20 cm, 1 mm, Kieselgel 60 F₂₅₄

DC: $R_f = 0.32$ (Dichlormethan/Methanol = 8/2 + 2 % Triethylamin)

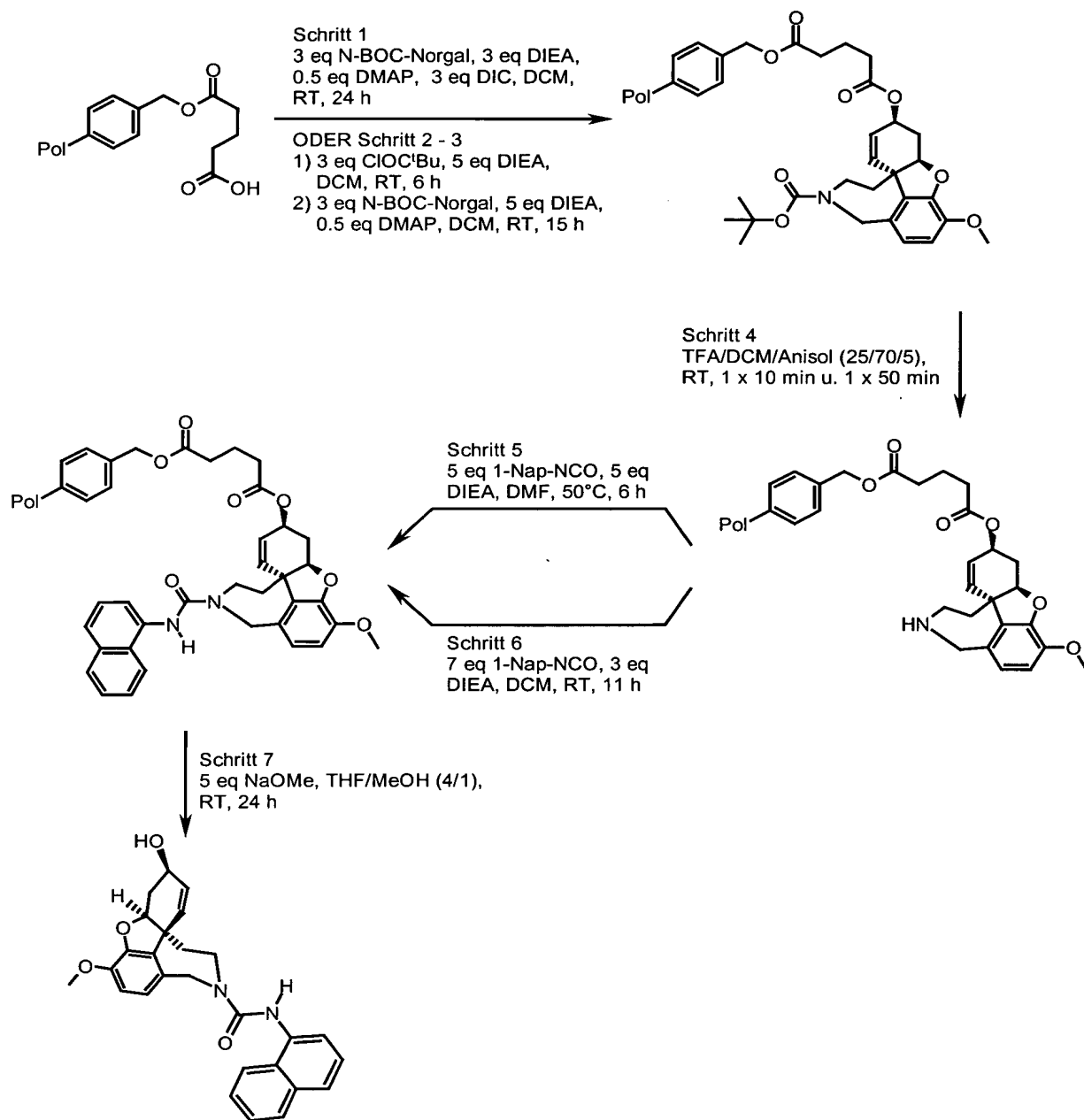
5 HPLC: $t_{Ret} = 5.38$ min, 98.6 % (Waters Xterra-Säule, 3.9 mm x 100 mm, RP-18, 3.5 μ m, 250 nm, 1 ml/min, Acetonitril/ 20 mM $Na_2B_4O_7$ in H_2O (20/80 v/v, pH 10)

1H -NMR: (200.13 MHz, $CDCl_3$, TMS)
10 δ 6.81 – 6.88 und 6.61 – 6.71 (m, 2 H), 5.90 – 6.10 (m, 2 H), 4.52 – 4.75 (m, 2 H), 4.51 (d, $J = 16.5$ Hz, 1 H), 4.15 (bs, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.82 (s, 1 H), 3.40 – 3.60 und 3.10 – 3.30 (m, 1 H), 2.81 – 3.03 (m, 2 H), 2.70 (bd, $J = 16.3$ Hz, 1 H), 2.33 – 2.62 (m, 4 H), 1.15 – 2.30 (m, 21 H)

15 LC/MS: $t_{Ret} = 8.7$ min, 98 %, (Zorbax SB C 13-Säule, 2.1 mm x 30 mm, RP-18, 3 μ m, 0.5 ml/min, Methanol/ H_2O (40/60 \rightarrow 100/0 (v/v) in 2 min)
APCI-NI-MS
470

B ispi I 188

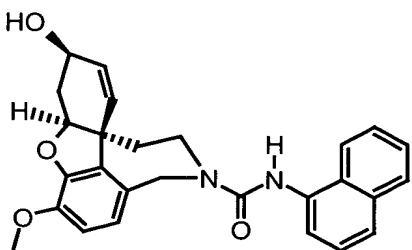
Schema zu B ispi I 188



5 B ispiel 188/Schritt 1 – 7

SPH-1540

(4a*S*,6*R*,8a*S*)-6-Hydroxy-3-methoxy-N¹¹-(1-naphthyl)-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro-[3a,3,2-ef]-[2]benzazepin-11(12H)-carboxamid



Variante A (CK-41-3), Schritte 1, 4 und 6 – 7

- 0.228 g (0.212 mmol) 4-Carboxy-1-oxobut-1-yloxymethyl-Merrifieldharz wird in einer beiderseits
5 verschlossenen 5-ml-Polyethylenfritte 30 Minuten in 3 ml Dichlormethan gequollen und nach
dem Filtrieren in einer Lösung von 0.234 g (0.628 mmol) N-*tert*.-Butoxycarbonylnorgalanthamin,
0.013 g (0.105 mmol) 4-Dimethylaminopyridin und 108 μ l (0.082 g, 0.628 mmol)
Ethyldiisopropylamin in 1 ml Dichlormethan versetzt. Anschließend fügt man 97 μ l (0.079 g, 0.628
mmol) Diisopropylcarbodiimid, gelöst in 1 ml Dichlormethan, zu und schüttelt die Suspension 24
10 Stunden ca. 40-mal pro Minute bei Raumtemperatur. Nach dem Filtrieren wird das Harz zehn
Minuten in 2.5 ml Dichlormethan/Methanol (1/1) unter Schütteln suspendiert, filtriert und mit
Dichlormethan (5 x 2.5 ml) gewaschen. Nachfolgend suspendiert man das Harz einmal für zehn
Minuten und einmal für 50 Minuten jeweils in 2.5 ml einer Lösung aus Trifluoressigsäure,
Dichlormethan und Anisol (25/70/5). Nach dem Filtrieren wird mit Dichlormethan (2 x 2.5 ml), mit
15 Dichlormethan/Methanol/Triethylamin (5/4/1, 3 x 2.5 ml) und abschließend mit Dichlormethan (5
x 2.5 ml) gewaschen. Das Harz wird für elf Stunden in einer Lösung aus 0.208 μ l (0.245 g, 1.45
mmol) 1-Naphthylisocyanat, 113 μ l (0.085 g, 0.657 mmol) Ethyldiisopropylamin und 2 ml
Dichlormethan bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach jeweils dreimaligen Waschen mit
Dichlormethan (2.5 ml) und Tetrahydrofuran (2.5 ml) suspendiert man das Polymer in einer
20 Lösung von 0.188 g (1.045 mmol) 30 %ger Natriummethanolat-Methanol-Lösung in 0.4 ml
Methanol und 1.6 ml Tetrahydrofuran. Nachdem das Harz 24 Stunden bei Raumtemperatur
geschüttelt wurde, wird das Harz filtriert und mit Methanol/Dichlormethan (1/1, 3 x 2.5 ml) und
mit Dichlormethan (3 x 2.5 ml) extrahiert. Die vereinigten Filtrate werden mit konzentrierter
Salzsäure neutralisiert. Die Suspension wird über eine Kieselgelsäule (10 g,
25 Dichlormethan/Methanol = 9/1) filtriert, und das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeeengt.
Das Rohprodukt wird mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (Kieselgel, Laufmittel
Dichlormethan/Methanol = 47/3) gereinigt. Nach dem Einengen und Trocknen im Hochvakuum
erhält man 0.091 g eines gelblichen Schaumes. Um Triethylammoniumsalze zu entfernen, wird
der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und zweimal mit 1 N Salzsäure und einmal mit
30 gesättigter Kochsalzlösung extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt.

Ausbeute: 0.042 g (0.095 mmol, 45 % bezogen auf den Substitutionsgrad des 4-Carboxy-1-oxobut-1-yloxymethyl-Merrifieldharzes), braungelbliches Wachs ($M_w = 442.5$)

DC: $R_f = 0.21$ (Dichlormethan/Methanol = 48/2)

HPLC: $t_{Ret} = 5.15$ min, 100 % (Merck Purospher-Säule 4.0 mm x 125 mm, RP-18e, 5 μ m, 250 nm, 1 ml/min, Acetonitril/ 20 mM Cl_3CCO_2H in H_2O (40/60 v/v)

1H -NMR: (200.13 MHz, $CDCl_3$, TMS)

δ 7.71 (d, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 7.20 – 7.66 (m, 6 H), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 5.96 (bs, 2 H), 4.91 (d, $J = 16.7$ Hz, 1 H), 4.25 – 4.62 (m, 3 H), 4.09 (bs, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.25 – 3.50 (m, 2 H), 2.55 – 2.67 (m, 1 H), 1.87 – 2.04 (m, 2 H), 1.60 – 1.75 (m, 1 H)

^{13}C -NMR: (50.32 MHz, $CDCl_3$, TMS)

δ 155.7, 146.9, 144.6, 134.4, 133.8, 132.5, 129.0, 128.7, 128.1, 128.0, 126.3, 125.6, 125.5, 124.8, 122.1, 120.7, 111.0, 88.2, 62.9, 55.9, 51.8, 48.3, 46.1, 36.4, 29.7

Variante B, , Schritte 2 - 5 und 7

0.250 g (0.233 mmol) 4-Carboxy-1-oxobut-1-yloxymethyl-Merrifieldharz werden in einem Frittenreaktor eines Syntheseroboters (Syro II MultiSynTech) vorgelegt. Anschließend wird das Harz im Reaktor 30 Minuten in Dichlormethan aufgequollen, abgesaugt, dreimal mit Dichlormethan gewaschen und sukzessive mit 0.150 g (1.163 mmol) Ethyldiisopropylamin in 1 ml Dichlormethan und 0.084 g (0.698 mmol) Pivaloylchlorid in 1.5 ml Dichlormethan versetzt. Nach sechs stündigen Rühren bei 23°C wird die Lösung abgesaugt, und das Polymer wird mit jeweils 3 ml Dichlormethan (6 x 2 Minuten) gewaschen. Nach der Zugabe von 0.260 g (0.698 mmol) *N*-tert.-Butoxycarbonylnorgalanthamin, 0.014 g (0.116 mmol) 4-Dimethylaminopyridin und 0.150 g (1.163 mmol) Ethyldiisopropylamin in 2.5 ml Dichlormethan wird die Suspension bei 23°C für 15 Stunden gerührt. Nachdem Absaugen wird das Harz in 2.5 ml Dichlormethan/Methanol (1/1) für zehn Minuten gerührt, abgesaugt, dreimal mit Dichlormethan/Methanol (1/1) (3 ml, 2 Minuten) und fünfmal mit Dichlormethan (3 ml, 2 Minuten) gewaschen. Nachfolgend wird das Polymer einmal für zehn Minuten und einmal für 50 Minuten jeweils in 2.5 ml einer Lösung aus Trifluoressigsäure, Dichlormethan und Anisol (25/70/5) suspendiert. Nach dem Absaugen wird mit Dichlormethan (3 x 3 ml), mit Dichlormethan/Methanol/Triethylamin (5/4/1, 3 x 3 ml) und abschließend mit Dichlormethan (5 x) jeweils für zwei Minuten gewaschen. Danach versetzt man das Harz mit 0.197 g (1.163 mmol) 1-Naphthylisocyanat, 0.150 g (1.163 mmol) Ethyldiisopropylamin und 2.5 ml Dimethylformamid und rührt für sechs Stunden bei 50°C. Die Reaktion wird terminiert, indem man die Lösung abgesaugt, das Harz bei 23°C sechsmal für jeweils zwei Minuten mit 3 ml Dichlormethan wäscht und bei 40°C für zehn Minuten das Harz trocken saugt. Zur Abspaltung wird das Harz in eine beiderseits verschlossene 5-ml-Polyethylenfritte transferiert und in 2.5 ml Tetrahydrofuran 30

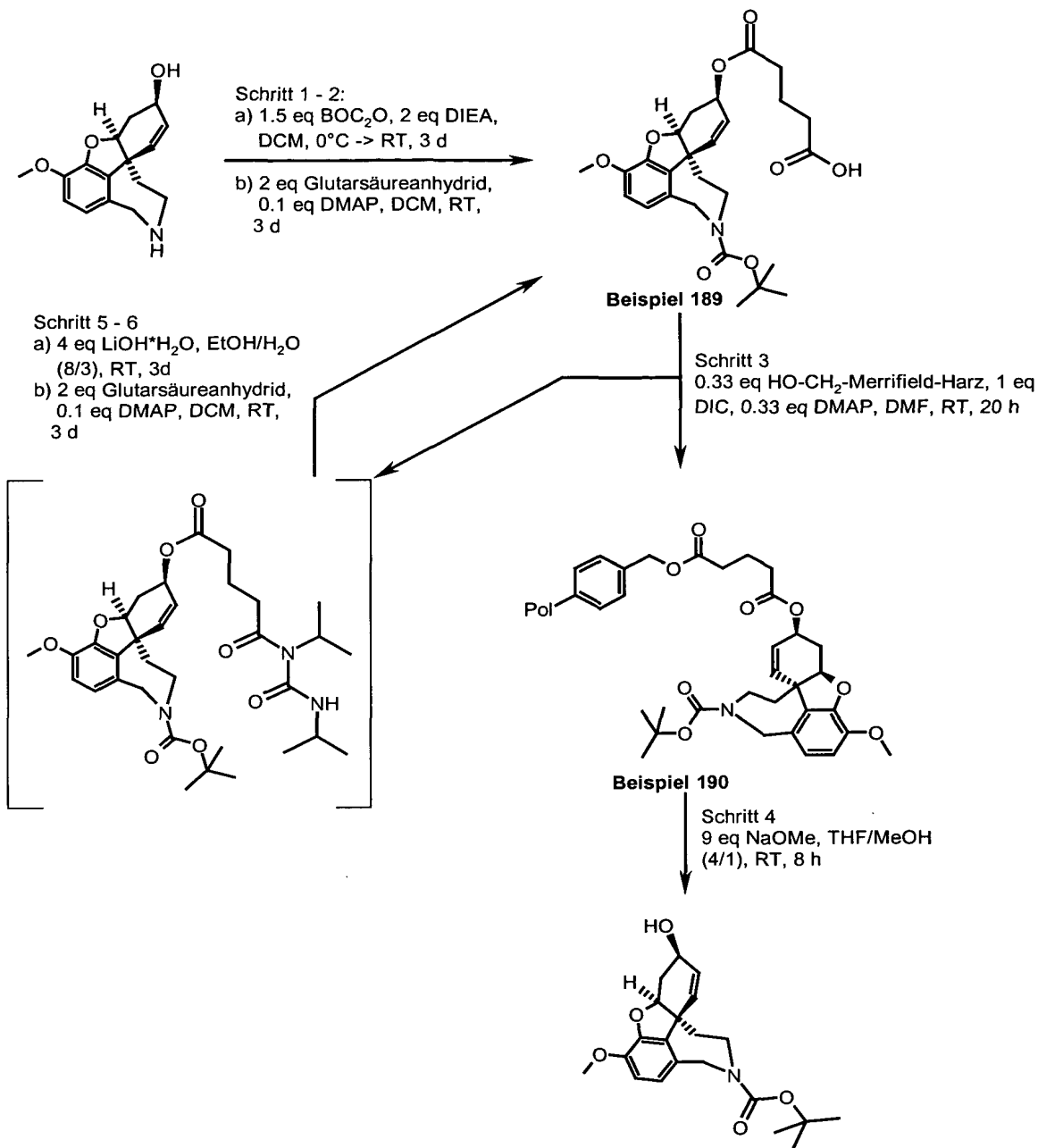
Minuten gequollen. Nach dem Filtrieren suspendiert man das Polymer in einer Lösung aus 0.209 g (1.163 mmol) 30 %iger Natriummethanolat-Methanol-Lösung in 0.75 ml Methanol und 1.25 ml Tetrahydrofuran, und schüttelt 15 Stunden ca. 40-mal pro Minute bei Raumtemperatur. Das Harz wird filtriert und dreimal mit Methanol/Dichlormethan (1/1, 2.5 ml) und dreimal mit

- 5 Dichlormethan (2.5 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit konzentrierter Salzsäure neutralisiert, filtriert und eingengt. Anschließend wird das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie über 10 g Kieselgel (Laufmittel Dichlormethan/Methanol = 99/1) gereinigt. Nach dem Einengen und Trocknen im Vakuum erhält man 0.029 g eines rosafarbenen Wachses von 75 %iger Reinheit (HPLC), identisch mit dem nach Methode A hergestellten
- 10 Produkt.

Ausbeute: 0.029 g (0.021 g, 0.047 mmol, 20 % bezogen auf den Substitutionsgrad des 4-Carboxy-1-oxobut-1-yloxymethyl-Merrifieldharzes)

- 15 HPLC: $t_{\text{Ret}} = 14.32 \text{ min}$, 75 % (Merck Purospher-Säule 4.0 mm x 125 mm, RP-18e, 5 μm , 250 nm, 1 ml/min, Acetonitril/ 20 mM $\text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{H}$ in H_2O (30/70 v/v))

Sch ma zu B ispiel 189-190

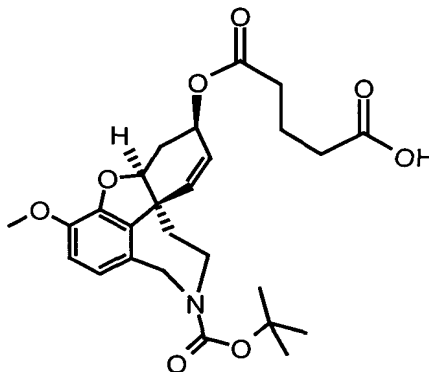


Beispiel 189

SPH-1541

5 Schritt 1 - 2

(4*a*S,6*R*,8*a*S)-3-Methoxy-11-*tert*.-butoxycarbonyl-5,6,9,10-tetrahydro-4*a*H-[1]benzofuro[3*a*,3,2-*f*][2]benzazepin-6(12*H*)-yloxy)-5-oxopentansäure (CK-48-1)



- Es werden 5.000 g (18.295 mmol) Norgalanthamin (98 % (HPLC)) und 3.804 ml (2.777 g, 27.442 mmol) Triethylamin in 75 ml absolutem Dichlormethan bei 0° C vorgelegt. Unter Rühren werden
- 5 innerhalb von 15 Minuten bei 0° C eine Lösung aus 4.393 g (20.124 mmol) Di-tert.-butyldicarbonat zugetropft. Nach 40 Minuten bei 0° C wird die Reaktionslösung drei Tage lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach zwei Tagen werden nochmals 1.598 g (7.318 mmol) Di-tert.-butyldicarbonat und 1.27 ml (0.926 g, 9.147 mmol) Triethylamin zugefügt. Die Reaktionslösung wird mit 150 ml Dichlormethan aufgenommen, und die organische Phase wird dreimal mit jeweils
- 10 100 ml 1 N Salzsäure, dreimal mit jeweils 100 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung und zweimal mit 100 ml gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter verminderten Druck eingeeengt. Der Rückstand (7.065 g, 18.9 mmol, 103 % Rohausbeute) wird in 75 ml absolutem Dichlormethan aufgelöst, und zu dieser Lösung werden 4.175 g (36.590 mmol) Glutarsäureanhydrid, 0.224 g (1.829 mmol) 4-Dimethylaminopyridin und 3.804 ml (2.777 g, 27.442
- 15 mmol) Triethylamin zugefügt. Die Lösung wird bei Raumtemperatur drei Tage gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von 200 ml Diethylether und 500 ml wäßriger Ammoniaklösung (ph 10 – 11) terminiert. Die trübe wäßrige Phase wird abgetrennt (schlechte Phasentrennung, Zugabe von etwas Methanol, gegebenfalls vorher die Dichlormethan-Lösung abdestillieren) und dreimal mit 200 ml Diethylether extrahiert und anschließend mit konzentrierter Salzsäure auf pH 2
- 20 eingestellt. Dabei wird die trübe Lösung klar. Die wäßrige Phase wird viermal mit jeweils 400 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden dreimal mit jeweils 300 ml aqua dest und zweimal mit 300 ml gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert, mit 50 ml Diisopropylether versetzt und unter verminderten Druck konzentriert, bis das Produkt auskristallisiert. Man läßt die Lösung etwas stehen und filtriert dann den aus-
- 25 kristallisierten farblosen Feststoff ab, welcher im Vakuum getrocknet wird.

Ausbeute: 7.546 g (15.48 mmol, 84.6 % über beide Stufen), farbloser kristalliner Feststoff, (M_w = 487.6)

- 30 DC: R_f = 0.45 (Petrolether/Essigsäureethylester = 1/2)

R_f = 0.28 (Aluminiumoxid, Petrolether/Essigsäureethylester = 1/2)

mp.: 159 - 163°C (Dichlormethan/Diisopropylether = 1/1)

5 IR: KBr

ν (cm⁻¹) 3245 (bs), 2978 (s), 1715 (s), 1683 (s)

¹H-NMR: (200.13 MHz, CDCl₃, TMS)

10 δ 6.53 - 6.79 (m, 2 H), 6.13 - 6.29 (m, 1 H), 5.82 - 5.97 (m, 1 H), 5.33 (t, *J* = 4.9 Hz, 1.0 H), 4.87 (d, *J* = 15.6 Hz, 0.3 H), 4.67 (d, *J* = 15.7 Hz, 0.7 H), 4.53 (s, 1 H), 3.99 - 4.38 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.19 - 3.50 (m, 1 H), 2.68 (d, *J* = 16.0 Hz, 1.0 H), 2.40 (t, *J* = 7.3 Hz, 2.0 H), 2.39 (t, *J* = 7.0 Hz, 2.0 H), 2.01 - 2.17 (m, 1 H), 1.93 (qui, *J* = 7.1 Hz, 2.0 H), 1.66 - 1.84 (m, 1 H), 1.41 (s, 3 H), 1.37 (s, 6 H)

15 ¹³C-NMR: (50.32 MHz, CDCl₃, TMS)

δ 178.2 (s), 172.6 (s), 154.9 (s), 147.1 (s), 144.0 (s), 131.3 (s), 130.5 (d), 129.6 (s), 123.0 (d), 120.2 (d), 111.0 (d), 85.8 (d), 79.9 (s), 63.2 (d), 55.8 (q), 51.8 und 51.2 (t), 48.0 (s), 45.2 (t), 37.9 und 37.0 (t), 33.4 (t), 32.9 (t), 28.2 (q), 27.5 (t), 19.7 (t)

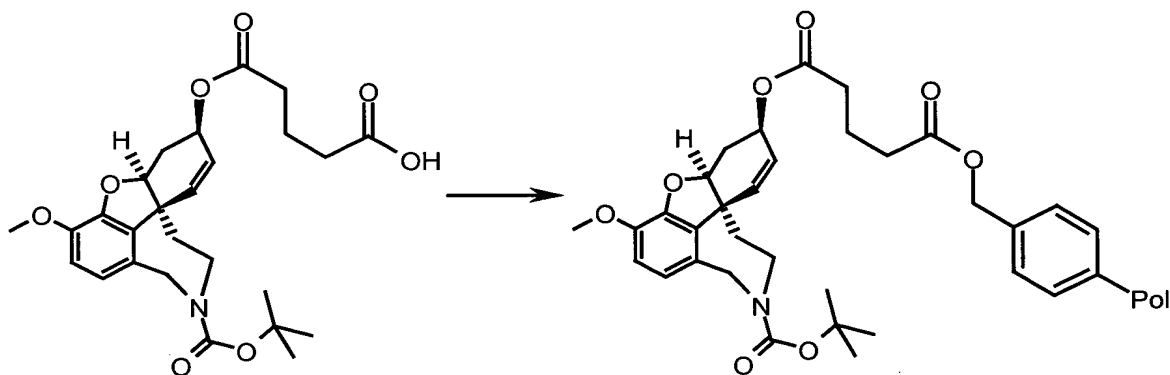
20 B ispiel 190

SPH-1542

(siehe Schema Schritt 3)

Immobilisierung von (4*aS*,6*R*,8*aS*)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4*aH*-[1]benzofuro-[3*a*,3,2-*ef*][2]benzoozepin-11(12*H*)-yl)carbonsäure-*tert*.-butylester an einem Hydroxymethyl-

25 Polystyrolharz (Merrifield-Harz) (CK-43-5)



5.000 g (5.2 mmol) Hydroxymethylpolystyrolharz (1.04 mmol/g, Merrifield-Harz3) werden in einem

3 Hydroxymethyl-Resin, D-1160, Bachem Feinchemikalien AG

Dreihalsglasreaktor mit einer am Boden eingelassenen Fritte und KPG-Rührer in 50 ml Dimethylformamid gerührt (300 s⁻¹). Nach dem Filtrieren wird zu dem Harz eine Lösung aus N-tert.-Butoxycarbonylnorgalanthamin-6-yloxy-5-oxopentansäure (7.607 g, 15.6 mmol), 4-Dimethylaminopyridin (0.635 g, 5.2 mmol) in 30 ml absolutem Dimethylformamid zugegeben. Bei
5 Raumtemperatur wird anschließend eine Lösung aus Diisopropylcarbodiimid (2.42 ml, 1.969 g, 15.6 mmol) und 10 ml Dimethylformamid portionsweise zugefügt. Nach 20 stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird filtriert, das Harz wird sechsmal mit Dichlormethan (40 ml, 5 min) und einmal mit Diethylether (40 ml, 5 min) gewaschen und im Vakuum getrocknet.
Zur Feststellung der Beladung wird ein Aliquot des Harzes (0.2465 g) in einer beidseitig
10 verschleißbaren Polyethylenfritte in 2.5 ml Methanol/Tetrahydrofuran (1/4) 30 Minuten gequollen, filtriert und in einer Lösung von 0.280 g (1.56 mmol) 30 %ger Natriummethanolat-Methanol-Lösung in 0.5 ml Methanol und 2 ml Tetrahydrofuran suspendiert. Die Mischung wird neun Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt, abfiltriert, und das Harz dreimal mit
15 Methanol/Dichlormethan (1/1, 2.5 ml) und dreimal mit Dichlormethan (2.5 ml) extrahiert. Die vereinigten Filtrate werden mit 119 µl (0.178 g, 1.56 mmol) Trifluoressigsäure neutralisiert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird in 30 ml Essigsäureethylester aufgenommen, zweimal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (10 ml), mit aqua dest (10 ml) und mit gesättigter Kochsalz-Lösung (10 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und erneut eingeeengt. Der Rückstand (0.080 g) wird mittels Säulenchromatographie (10 g Kieselgel,
20 Laufmittel Petrolether/Essigsäureethylester = 1/1 → 1/2) gereinigt. Nach dem Einengen und dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 0.0661 g eines farblosen, glasigen Feststoffes.

Ausbeute: 0.0661 g (0.177 mmol, Somit errechnet sich eine Beladung von 0.718 mmol/g, 103 % der theoretischen Maximalbeladung⁴), ¹H-NMR-Spektrum identisch mit dem Ausgangsmaterial
25

HPLC: t_{Ret} = 9.18 min, 93.8 % (270 nm) , 97.7 % (285 nm), (Phenomenex Luna-Säule, 3.0 mm x 50 mm, RP-18, 3.0 µm, 0.5 ml/min, Methanol/ 20 mM Trichloressigsäure in H₂O (50/50 v/v)

30 Schritt 4

Recycling des Überschusses an (4aS,6R,8aS)-3-Methoxy-11-tert.-butoxycarbonyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6(12H)-yloxy)-5-oxopentansäure aus der Harzimmobilisierung (CK-51-1)

35 Das Filtrat der Reaktionslösung und die ersten fünf Dichlormethanfiltrate werden vereinigt und mit dreimal 100 ml 1 N Salzsäure, dreimal mit 100 ml aqua dest und zweimal mit gesättigter

$$4 = 1.04 \text{ mmol/g} / (1 \text{ g} + 1 \text{ g} * 1.04 \text{ mol/g} * (487.6 \text{ mol/g} - 18 \text{ mol/g}) / 1000)$$

- Natriumchlorid-Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Der amorphe Rückstand (6.806 g) wird in 50 ml Ethanol und 30 ml aqua dest suspendiert, anschließend fügt man 1.97 g (46.9 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat zu. Die Suspension wird drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird dreimal mit jeweils 100 ml Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten Extrakte werden jeweils mit dreimal 100 ml 1 N Salzsäure und zweimal mit 100 ml gesättigter Kochsalz-Lösung extrahiert. Die organische Phase ergibt nach dem Trocknen über Na_2SO_4 , Filtrieren und Einengen unter verminderten Druck 5.06 g eines farblosen Schaumes, der laut HPLC ca. 60% N-*tert*,-Butoxycarbonylnorgalanthamin enthält. Der Rückstand wird analog der oben beschriebenen Prozedur mit 0.164 g (1.339 mmol)
- 10 Dimethylaminopyridin, 3.056 g (26.78 mmol) Glutarsäureanhydrid und 2.8 ml (2.033 g, 20.09 mmol) Triethylamin in 50 ml Dichlormethan umgesetzt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von 200 ml Diethylether und 250 ml wäßriger Ammoniaklösung (ph 10 - 11) terminiert. Die trübe wäßrige Phase wird abgetrennt und zweimal mit 200 ml Diethylether extrahiert und anschließend mit konzentrierter Salzsäure auf pH 2 eingestellt. Die wäßrige Phase wird dreimal mit jeweils 200
- 15 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden dreimal mit jeweils 200 ml aqua dest und zweimal mit 200 ml gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert, auf ca. 50 ml eingengt, mit 50 ml Diisopropylether versetzt und weiter unter verminderten Druck konzentriert, bis das Produkt auskristallisiert. Man läßt die Lösung etwas stehen und filtriert dann den auskristallisierten farblosen Feststoff ab, welcher im Vakuum
- 20 getrocknet wird.

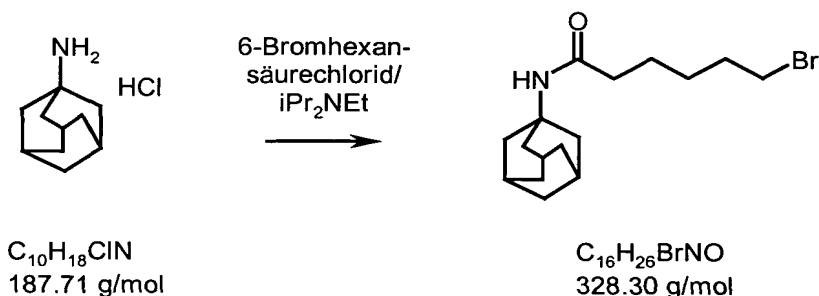
Ausbeute: 4.909 g (10.07 mmol, 96.6 % bezogen auf den eingesetzten Überschuß in der Immobilisierung)

- 25 HPLC: $t_{\text{Ret}} = 13.9$ min, 99.8 % (Merck Purospher-Säule, 4.0 mm x 125 mm, RP-18e, 5 μm , 285 nm, 1 ml/min, Acetonitril/ 20 mM $\text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{H}$ in H_2O (40/60 v/v, pH 10)

Beispiel 192

Schritt 1

- 30 N-(Adamantan-1-yl)-6-bromhexansäureamid



Adamantan-1-amin, Hydrochlorid (2.50 g, 13.3 mmol) und N-Ethyl-diisopropylamin (3.79 g, 29.3 mmol) werden in absolutem CH₂Cl₂ (50 mL) 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach tropft man bei 0 °C 6-Bromhexansäurechlorid (3.13 g, 14.7 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) zu und rührt eine Stunde bei Raumtemperatur.

Man extrahiert mit 2 N HCl (2 x 50 mL), Wasser (1 x 50 mL), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2 x 50 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 100 mL), trocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und kristallisiert den nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltenen Rückstand aus Petrolether (25 mL)/Diisopropylether (25 mL) um, wodurch das Produkt in Form farbloser Kristalle vom Schmelzpunkt 73 – 75 °C erhalten wird (3.51 g, 80 %).

DC: CHCl₃ : MeOH = 9 : 1, R_f = 0.9

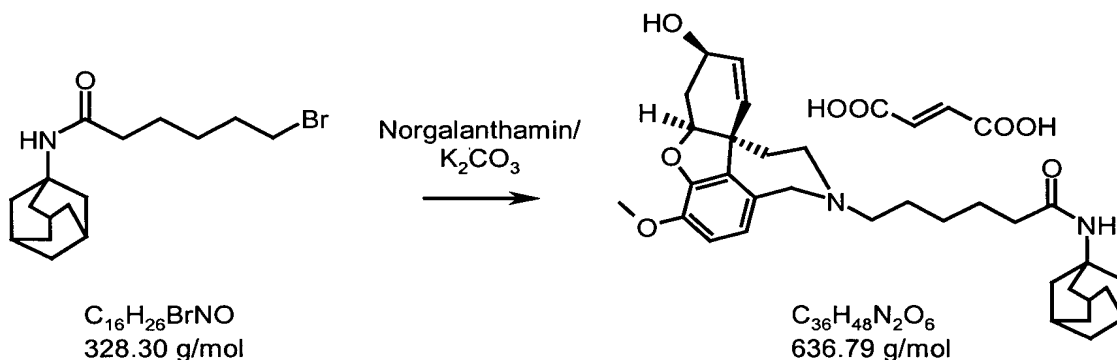
¹H NMR (CDCl₃): δ 5.43 (b, 1H), 3.33 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.21 – 1.15 (m, 23 H);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 171.6 (s), 51.4 (s), 41.3 (t), 37.0 (t), 36.1 (t), 33.5 (t), 32.2 (t), 29.1 (d), 27.4 (t), 24.6 (t)

Schritt 2

SPH-1517

N-(Adamantan-1-yl)-6-[[[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl]-bromhexansäureamid, Fumarat



Norgalanthamin (1.00 g, 3.66 mmol), N-(Adamantan-1-yl)-6-bromhexansäureamid (1.20 g, 3.66 mmol) und Kaliumcarbonat (wasserfrei, frisch vermahlen, 1.52 g, 11.3 mmol) werden in absolutem Acetonitril (10 mL) 8 Stunden bei Siedetemperatur gerührt.

Der nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltene Rückstand wird durch Säulenchromatographie (200 g Kieselgel, Chloroform : Methanol : Ammoniak = 96 : 3 : 1) gereinigt, wodurch das Produkt als hellgelber Schaum (1.73 g, 91 %) erhalten wird.

Die Umwandlung ins Fumarat erfolgte analog zur Herstellung von MT-311 und MT-407 und lieferte das Produkt in Form hellgelber Kristalle vom Schmelzpunkt 109 – 114 °C

DC: CHCl₃ : MeOH : NH₃ = 89 : 10 : 1, R_f = 0.6

Mikroelementaranalyse (JOS 1763):

10 C₃₇H₄₂N₂O₉·H₂O

Berechnet: C, 66.03; H, 7.70; N, 4.28

Gefunden: C, 66.27; H, 7.61; N, 4.22

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.20 (b, 1H), 6.90 – 6.63 (m, 2H), 6.51 (s, 2H), 6.11 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.82

15 (dd, J = 11.4 Hz, J = 4.7 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.41 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.22 – 3.86 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.62 – 3.12 (m, 3H), 2.81 – 2.47 (m, 3H), 2.44 – 1.04 (m, 26 H);

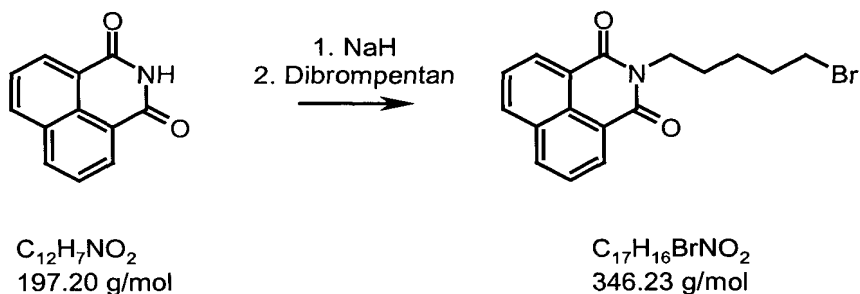
¹³C NMR (DMSO-d₆): δ 171.6 (s), 167.4 (s), 146.3 (s), 144.1 (s), 134.7 (d), 132.9 (s), 129.0 (d), 126.3 (d), 124.6 (s), 122.0 (d), 111.7 (d), 86.7 (d), 59.8 (d), 55.5 (q), 50.7 (t), 50.5 (t), 47.3 (s), 41.1 (t), 36.1 (t), 36.0 (s), 32.0 (t), 31.0 (t), 28.9 (d), 26.0 (t), 25.2 (t), 24.9 (t)

20

Beispiel 193

Schritt 1

2-(5-Brompentyl)-1H-benz[de]isochinolin-1,3(2H)-dion



25

Zu einer Suspension von Natriumhydrid (2.33 g, 55.8 mmol einer 55 %igen Disperion, durch Waschen mit absolutem Petrolether von Weißöl befreit) in absolutem DMF (50 mL) wird 1H-Benz[de]isochinolin-1,3(2H)-dion (10.0 g, 50.7 mmol) in DMF (50 mL) bei Raumtemperatur langsam zugetropft. Man rührt 30 Minuten, erhitzt auf 60 °C, setzt 1,5-Dibrompentan (46.64 g, 202.8 mmol) auf einmal zu und rührt 12 Stunden bei dieser Temperatur.

30

Man filtriert, und der nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltene Rückstand wird zwischen Wasser (200 mL) und Ether (200 mL) verteilt. Die wäßrige Phase wird mit Ether extrahiert (3 x 50 mL), die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 x 200 mL), 2 N NaOH (2 x 100 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 200 mL) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Überschüssiges Dibrompentan wird durch Destillation (100 °C/20 mbar) abgetrennt, der Rückstand wird aus Methanol (200 mL) umkristallisiert, wodurch man das Produkt in Form farbloser Kristalle (15.45 g, 88 %) vom Schmelzpunkt 114 - 116 °C erhält.

10 DC: Petrolether : Essigsäureethylester = 4 : 1, R_f = 0.35

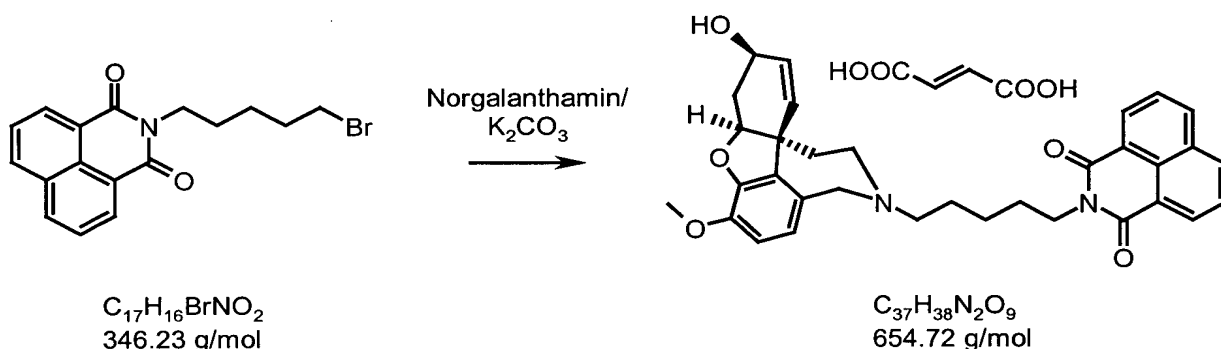
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.48 (dd, J = 7.0 Hz, J = 1.3 Hz, 2H), 8.13 (dd, J = 7.0 Hz, J = 1.3 Hz, 2H), 8.48 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.89 (Quintett, J = 6.6 Hz, 2H), 1.79 – 1.43 (m, 4H);

15 $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 163.8 (s), 133.7 (d), 131.3 (s), 130.9 (d), 127.8 (s), 126.7 (d), 122.4 (d), 39.8 (t), 33.5 (t), 32.2 (t), 27.0 (t), 25.5 (t)

Schritt 2

SPH-1496

20 **2-[5-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl]pentyl]-1H-benz[de]isochinolin-1,3(2H)-dion, Fumarat**



25 Norgalanthamin (1.00 g, 3.66 mmol), 2-(5-Bromopentyl)-1H-benz[de]isochinolin-1,3(2H)-dion (1.15 g, 3.33 mmol) und Kaliumcarbonat (wasserfrei, frisch vermahlen, 1.15 g, 10.0 mmol) werden in absolutem Acetonitril (10 mL) 12 Stunden bei Siedetemperatur gerührt.

Der nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltene Rückstand wird durch Säulenchromatographie (100 g Kieselgel, Chloroform : Methanol : Ammoniak = 96 : 3 : 1)

30 gereinigt, wodurch das Produkt als hellgelber Schaum (1.58 g, 88 %) erhalten wird.

Die Umwandlung ins Fumarat erfolgte analog zur Herstellung von MT-311 und MT-407 und lieferte das Produkt in Form hellgelber Kristalle vom Schmelzpunkt 129 – 134 °C

DC: CHCl_3 : MeOH : NH_3 = 89 : 10 : 1, R_f = 0.5

5

Mikroelementaranalyse (JOS 1790):

$\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_9 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$

Berechnet: C, 65.19; H, 6.06; N, 4.11

Gefunden: C, 65.02; H, 5.82; N, 3.98

10

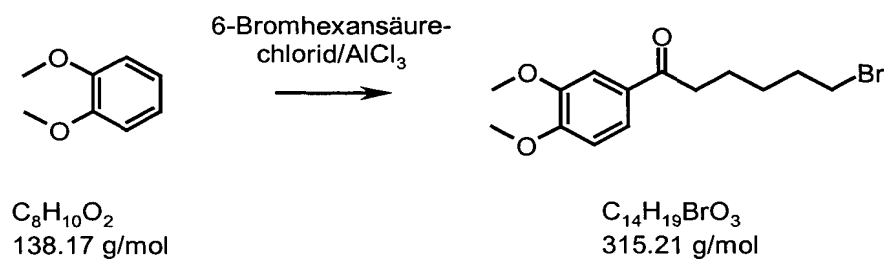
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.34 (d, J = 7.0 Hz, 4H), 7.76 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.81 – 6.49 (m, 4H), 6.07 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 11.4 Hz, J = 4.7 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.29 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.16 – 3.74 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.43 – 3.01 (m, 2H), 2.50 (b, 2H), 2.27 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.12 – 1.88 (m, 2H), 1.78 – 1.12 (m, 8 H);

15 ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 167.3 (s), 163.3 (s), 146.2 (s), 143.8 (s), 134.7 (d), 134.2 (d), 132.8 (s), 131.2 (s), 130.6 (d), 128.7 (d), 127.2 (d), 127.1 (s), 126.5 (d), 126.1 (s), 121.9 (s), 121.6 (d), 111.5 (d), 86.7 (d), 59.8 (d), 56.0 (t), 55.5 (q), 50.7 (t), 50.2 (t), 47.4 (s), 39.5 (t), 32.2 (t), 30.9 (t), 27.3 (t), 25.3 (t), 24.1 (t)

Beispiel 194

20 Schritt 1

6-Brom-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-hexanon



25 Zu einem Gemisch aus 1,2-Dimethoxybenzol (3.10 g, 22.7 mmol) und Aluminiumchlorid (3.0 g, 22.7 mmol) in absolutem Schwefelkohlenstoff (50 mL) wird bei einer Temperatur von 0 bis 5 °C 6-Bromhexansäurechlorid (4.9 g, 22.7 mmol) innerhalb von 10 Minuten zuge tropft. Man erhitzt innerhalb von 30 Minuten auf 40 °C und rührt eine Stunde bei dieser Temperatur. Man hydrolysiert mit 2 N Salzsäure (20 mL), verteilt zwischen Benzol (30 mL) und 2 N Salzsäure (30 mL) und extrahiert die wäßrige Phase mit Benzol (2 x 15 mL), wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 2 N Salzsäure (3 x 50 mL), Wasser (1 x 50 mL), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (3 x 50 mL), gesättigter Kochsalzlösung (1 x 50 mL), trocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und kristallisiert den nach Eindampfen am

30

Rotationsverdampfer erhaltenen Rückstand aus Pentan (35 mL) um, wodurch das Produkt in Form farbloser Kristalle vom Schmelzpunkt 44 – 45 °C erhalten wird (3.2 g, 44.7 %).

DC: Petrolether : Essigsäureethylester = 4 : 1; R_f = 0.85

5

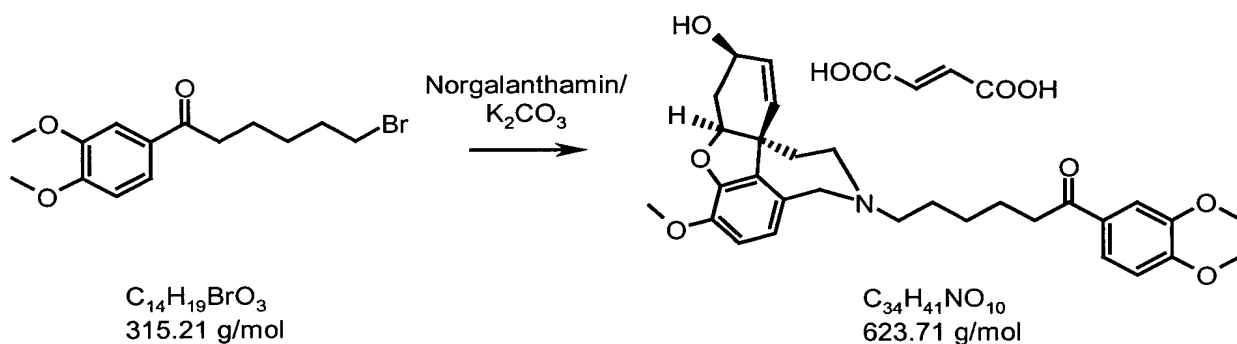
¹H NMR (CDCl₃): δ 7.54 (dd, J = 1.9 Hz, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.97 (s, 6H), 3.40 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.90 (Quintett, J = 6.4 Hz, 2H), 1.73 (Quintett, J = 7.0 Hz, 2H), 1.63 – 1.48 (m, 2H);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 198.6 (s), 153.2 (s), 149.0 (s), 130.2 (s), 122.6 (d), 110.1 (d), 110.0 (d), 56.0 (q),
10 55.9 (q), 37.7 (t), 33.6 (t), 32.6 (t), 27.9 (t), 23.6 (t)

Schritt 2

SPH-1497

15 **1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-6-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl]hexan-1-on, Fumarat**



20 Norgalanthamin (1.00 g, 3.66 mmol), 6-Brom-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-hexanon (1.15 g, 3.66 mmol) und Kaliumcarbonat (wasserfrei, frisch vermahlen, 1.15 g, 10.0 mmol) werden in absolutem Acetonitril (15 mL) 12 Stunden bei Siedetemperatur gerührt.

Der nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltene Rückstand wird durch Säulenchromatographie (100 g Kieselgel, Chloroform : Methanol : Ammoniak = 96 : 3 : 1) gereinigt, wodurch das Produkt als hellgelber Schaum (1.70 g, 91 %) erhalten wird.

25 Die Umwandlung zum Fumarat erfolgte nach der Standardvorschrift.

Die Umwandlung ins Fumarat erfolgte analog zur Herstellung von MT-311 und MT-407 und lieferte das Produkt in Form hellgelber Kristalle vom Schmelzpunkt 88 – 94 °C

30 DC: CHCl₃ : MeOH : NH₃ = 89 : 10 : 1, R_f = 0.5

Mikroelementaranalyse (**JOS 1782**):

$C_{35}H_{43}NO_{10} \cdot 0.5 H_2O$

Berechnet: C, 65.00; H, 6.86; N, 2.17

Gefunden: C, 64.81; H, 6.64; N, 2.09

5

1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.61 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 7.43 (s, 1H), 7.01 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.81 – 6.66 (m, 2H), 6.58 (s, 2H), 6.11 (d, $J = 11$ Hz, 1H), 5.82 (dd, $J = 11$ Hz, $J = 5$ Hz, 1H), 4.61 – 4.33 (m 2H), 4.20 – 3.92 (m 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.62 – 3.12 (m, 2H), 3.10 – 2.81 (m, 2H), 2.78 – 2.43 (m, 3H), 2.39 – 1.86 (m, 5H), 1.78 – 1.40 (m, 5H), 1.38 – 1.14 (m, 2H);

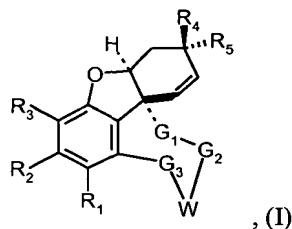
10 ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 198.5 (s), 167.2 (s), 153.0 (s), 148.6 (s), 146.3 (s), 144.2 (s), 134.6 (d), 132.9 (s), 129.7 (s), 129.0 (s), 126.2 (d), 124.0 (d), 122.7 (d), 122.1 (d), 111.7 (d), 110.9 (d), 110.2 (d), 86.6 (d), 65.0 (d), 59.8 (q), 55.8 (q), 55.5 (q), 50.8 (t), 50.4 (t), 47.3 (s), 37.2 (t), 31.9 (t), 31.0 (t), 26.1 (t), 24.7 (t), 23.8 (t), 15.2 (t)

15

Patentansprüche:

1. Neue Verbindungen der allgemeinen Formel I

5



worin die Substituenten die nachstehend erläuterten Bedeutungen haben:

R₁ und R₂ sind gleich oder verschieden und bedeuten:

a) Wasserstoff, F, Cl, Br, J, CN, NC, OH, SH, NO₂, SO₃H, PO₃H, NH₂, CF₃, OSO₂(CH₂)_nCF₃,

10 worin n gleich 0, 1 oder 2 ist, -OSO₂-Aryl-, -Vinyl- oder -Ethinyl;

b) eine niedrige (C₁-C₆), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl-, (Ar)Alkoxy-, Cycloalkyl- oder Cycloalkoxygruppe,

c) eine Aminogruppe, die gegebenenfalls durch eine oder zwei gleiche oder verschiedene niedrige (C₁-C₆), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl- oder
15 (Ar)Alkylcarbonyl- oder (Ar)Alkoxy-carbonylgruppen oder durch eine Gruppe ausgewählt aus einem gegebenenfalls substituierten Pyrrolidin-, Piperidin-, Morpholin-, Thiomorpholin-, Piperazin- oder Homopiperazinrest substituiert ist;

d) eine -COOH, -COO(Ar)Alkyl-, -CO-Amino-Gruppe, die gegebenenfalls wie oben unter c) angegeben, substituiert ist, oder eine COH(Ar)Alkylgruppe;

20 e) eine -(CH₂)_nX (worin X = Br, Cl, F oder J ist), -(CH₂)_nOH-, -(CH₂)_nCHO-, -(CH₂)_nCOOH-, -(CH₂)_nCN-, -(CH₂)_nNC-, -(CH₂)_nCOAlkyl- oder -(CH₂)_nCOAryl-Gruppe, worin n 1-4 ist;

f) eine -(CH₂)_nVinyl-, -(CH₂)_nEthinyl-, -(CH₂)_n Cycloalkyl-Gruppe, worin n 0, 1 oder 2 ist, wobei Cycloalkyl ein aliphatischer Ring mit 3 bis 7 C-Atomen ist;

g) eine C₃-C₆ substituierte Alkenylgruppe (gegebenenfalls substituiert mit H, F, Br, Cl, CN, CO₂Alkyl, COAlkyl, COAryl);

h) eine C₃-C₆ substituierte Alkinylgruppe (gegebenenfalls substituiert mit H, F, Br, Cl, CN, CO₂Alkyl, COAlkyl, COAryl); oder

i) R₁ und R₂ bedeuten gemeinsam -CH=CH-CH=CH-, -O(CH₂)_nO- (n =1 bis 3), -CH=CHA₁- (A₁ ist NH, O oder S), oder -CH₂CH₂A₁- (A₁ ist NH, O oder S);

30 R₃ dieselbe Bedeutung hat wie R₁, insbesondere OH und OCH₃ ist, oder

R₂ und R₃ gemeinsam -A₂(CH₂)_nA₂- bedeuten, worin n 1 bis 3 ist und die Substituenten A₂ gleich oder verschieden sind und NH, O oder S bedeuten;

R₄ und R₅ sind entweder

a) beide Wasserstoff,

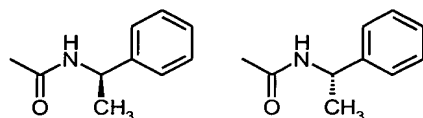
oder

b) einer von R_4 und R_5 ist Wasserstoff, eine (Ar)Alkyl-, (Ar)Alkenyl- oder (Ar)Alkynyl-Gruppe und der andere von R_4 und R_5 ist

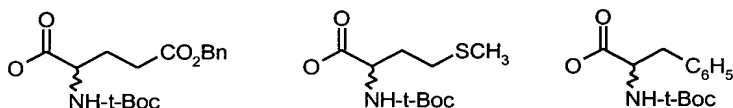
i) OR_6 , worin R_6 Wasserstoff, eine niedrige (C_1 - C_{10} , gegebenenfalls verzweigte oder substituierte) Alkylgruppe, oder Cycloalkylgruppe, eine C_3 - C_{10} substituierte Silylgruppe (beispielsweise Triethylsilyl, Trimethylsilyl, t-Butyldimethylsilyl oder Dimethylphenylsilyl), eine C_2 - C_{10} -alpha-Alkoxyalkyl-Gruppe, beispielsweise Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, Methoxymethyl, Ethoxymethyl, 2-Methoxypropyl, Ethoxyethyl, Phenoxymethyl oder 1-Phenoxyethyl;

ii) $O-CS-NHR_6$ (Thiourethane), worin R_6 die oben unter i) angegebene Bedeutungen hat;

iii) $O-CO-NHR_7$ mit der nachstehenden Bedeutung:



iv) $O-CO-HR_6$, worin R_6 die oben unter i) genannte Bedeutungen hat, insbesondere Ester mit den Substitutionsmuster von Aminosäuren (beide Enantiomeren), wie



v) NR_7R_7 , worin die beiden Substituenten R_7 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, eine niedrige (C_1 - C_4), gegebenenfalls verzweigte, Alkylgruppe oder Cycloalkylgruppe bedeuten, oder die Substituenten R_7 sind gemeinsam $-(CH_2)_n-$, worin n 3 bis 5 ist;

vi) $NH-COR_6$ (Amid), worin R_6 die oben unter i) genannte Bedeutungen hat;

vii) $S-R_6$, worin R_6 die oben unter i) angegebene Bedeutung hat;

viii) SO_nR_8 , worin n 0, 1 oder 2 ist und worin R_8 eine (C_1 - C_{10}), gegebenenfalls verzweigte oder cyclische, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkylgruppe ist;

G_1 : $-(CH_2)_x-$, worin x 1 oder 2 ist;

G_2 : $-(CH_2)_y-$, worin y 0 bis 2 ist;

G_3 : $-(CH_2)_z-$, worin z 0 bis 3 ist, mit der Maßgabe, daß die Summe aus $x+y+z$ wenigstens 2 und höchstens 4 ist, oder worin G_3 Carbonyl oder Thiocarbonyl, $-CH(OH)-$ oder $-C(OH)=$ ist;

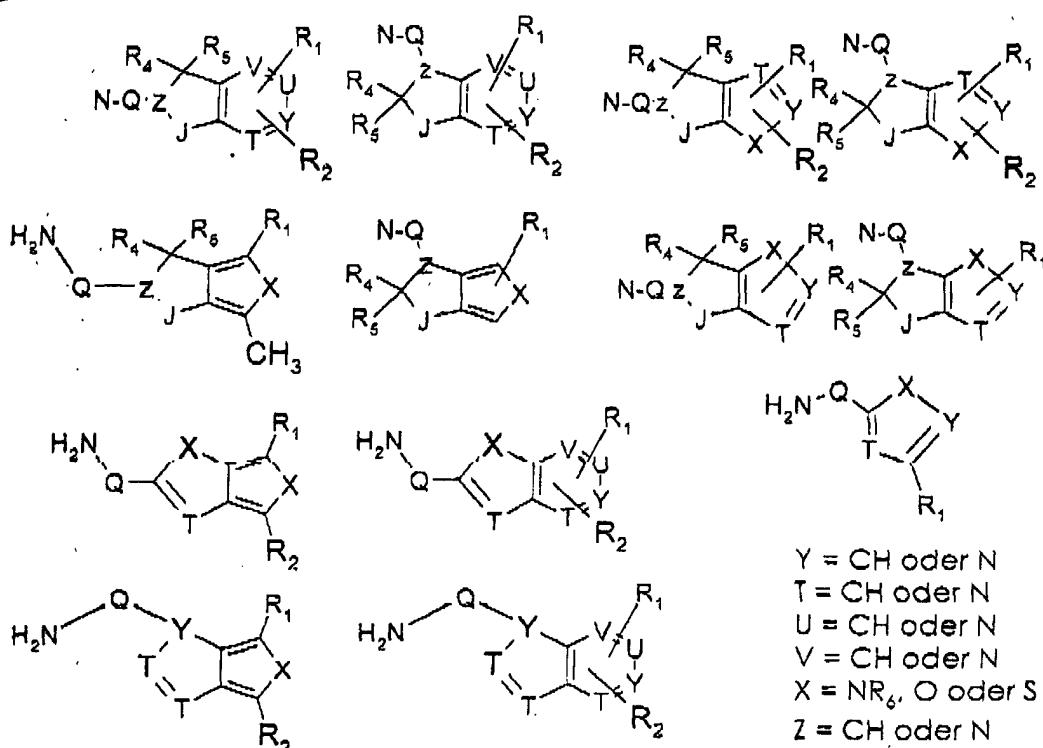
W ist:

a) $CR_{13}R_{14}$, worin R_{13} Wasserstoff und R_{14} $-(CH_2)_nNR_7R_7$, $-CO-NR_7R_7$ oder $-COOR_7$ bedeuten,

worin n 0 bis 2 ist und R_7 die oben genannten Bedeutungen hat, oder R_7 und R_7 bilden über $(CH_2)_n$, worin n 3 bis 5 ist, einen Ring, wobei die Substituenten R_{13} und R_{14} vertauscht sein können.

b) N-Phenyl (gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Brom, Chlor, (C_1-C_4) Alkyl, CO_2 Alkyl, CN, $CONH_2$, oder Alkoxy), N-Thien- 2- oder 3-yl, oder N-Fur- 2- oder 3-yl, oder N-1,3,5-Triazinyl bedeutet, wobei der Triazinrest weiter mit Cl, OR_6 oder NR_7R_7 substituiert sein kann, und R_6 bzw. R_7 die oben angeführte Bedeutung haben;

c) einer der nachstehend wiedergegebenen Substituenten



worin J keine Bindung oder $(CH_2)_n$, wobei $n = 0$ bis 3 ist, Carbonyl, Thiocarbonyl, O, S-SO oder SO_2 bedeutet, R_6 die oben angegebenen Bedeutungen hat, und worin

$Q = (CH_2)_n$, $M^* = (CH_2)_m$ ist, wobei $n = 0$ bis 4 und $m = 0$ bis 4 und M^* Alkynyl, Alkenyl, disubstituiertes Phenyl, disubstituiertes Thiophen, disubstituiertes Furan, disubstituiertes Pyrazin, disubstituiertes Pyridazin, einen Spacer einer der nachstehend wiedergegebenen Formeln, einen Peptidspacer L oder einen heterocyclischen Spacer HS der nachstehenden

Formeln bedeutet,

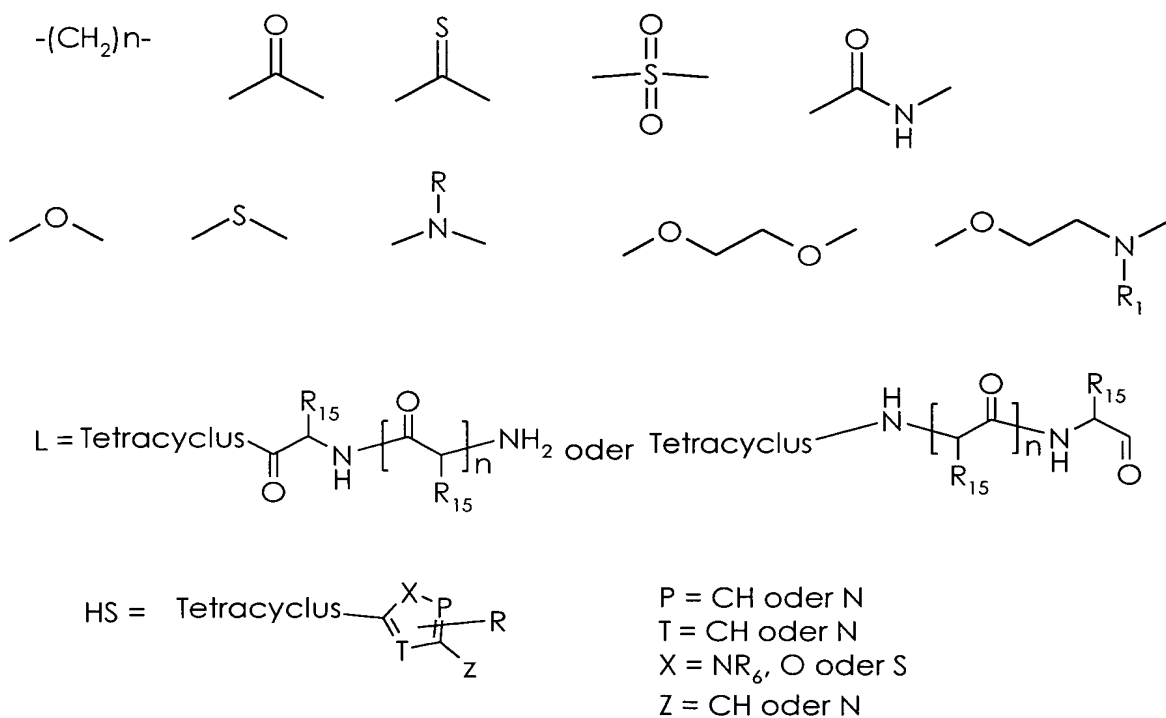
*abstract is
since*

worin n 0 bis 2 ist und R_7 die oben genannten Bedeutungen hat, oder R_7 und R_7 bilden über $-(CH_2)_n-$, worin n 3 bis 5 ist, einen Ring, wobei die Substituenten R_{13} und R_{14} vertauscht sein können.

- 5 b) N-Phenyl (gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Brom, Chlor, (C_1-C_4) Alkyl, CO_2 Alkyl, CN, $CONH_2$, oder Alkoxy), N-Thien- 2- oder 3-yl, oder N-Fur- 2- oder 3-yl, oder N-1,3,5-Triazinyl bedeutet, wobei der Triazinrest weiter mit Cl, OR_6 oder NR_7R_7 substituiert sein kann, und R_6 bzw. R_7 die oben angeführte Bedeutung haben;
- c) einer der nachstehend wiedergegebenen Substituenten

10

- 15 worin J keine Bindung oder $-(CH_2)_n-$, wobei n = 0 bis 3 ist, Carbonyl, Thiocarbonyl, O, S -SO oder SO_2 bedeutet, R_6 die oben angegebenen Bedeutungen hat, und worin
- Q $-(CH_2)_n-$ $M^*-(CH_2)_m-$ ist, wobei n = 0 bis 4 und m = 0 bis 4 und M^* Alkynyl, Alkenyl, disubstituiertes Phenyl, disubstituiertes Thiophen, disubstituiertes Furan, disubstituiertes Pyrazin, disubstituiertes Pyridazin, einen Spacer einer der nachstehend wiedergegebenen Formeln, einen Peptidspacer L oder einen heterocyclischen Spacer HS der nachstehenden
- 20 Formeln bedeutet,

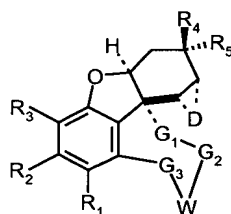


worin R_{15} die Seitenkette von D-, L-, D,L-Aminosäuren oder unnatürlichen Aminosäuren bedeutet, und für den Fall von $n > 1$ R_{15} in den einzelnen Resten jeweils eine gleiche oder verschiedene Seitenkette von D-, L-, D,L-Aminosäuren oder unnatürlichen Aminosäuren bedeutet, mit der Maßgabe, daß das Atom N neben Q jeweils mit der Gruppe G_2 und G_3 der Formel I verbunden ist;

d) ein, gegebenenfalls wenigstens einfach substituierter, tricyclischer Substituent (Tr) mit wenigstens einem heterocyclischen Ring als Ringbestandteil und einer Bindungsstelle an einem Kohlenstoffatom eines anellierten Benzolringes desselben, der über einen Spacer Q und das Q benachbarte Stickstoffatom jeweils mit G_2 und G_3 der Verbindung der Formel I verbunden ist, wobei Q die oben unter c) angegebene Bedeutung hat; oder

e) $\cdot\text{NH}\cdot$, $\cdot\text{O}\cdot$, $\cdot\text{S}\cdot$, $\cdot\text{SO}\cdot$ oder $\cdot\text{SO}_2\cdot$.

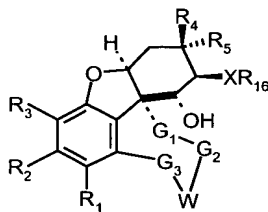
2. Neue Verbindungen der allgemeinen Formel II



(II)

worin D N-H, N-Alkyl, N-Acyl, Sauerstoff oder Schwefel bedeutet und worin die Substituenten R_1 bis R_5 , G_1 bis G_3 sowie W die in Patentanspruch 1 bei der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben.

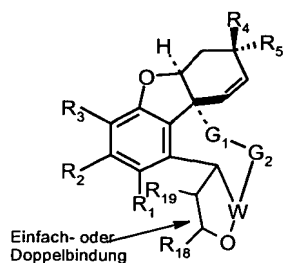
3. Neue Verbindung der allgemeinen Formel III



(III)

worin $\text{X}\cdot\text{R}_{16}$ ein Substituent ist, in dem X Sauerstoff oder Schwefel und R_{16} Wasserstoff oder eine niedrige ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl-Gruppe ist, und worin die Substituenten R_1 bis R_5 , G_1 bis G_3 sowie W die in Patentanspruch 1 bei der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben.

4. Neue Verbindung der allgemeinen Formel IV



(IV)

worin R_{18} und R_{19} Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Aralkyl bedeuten und in der die die Substituenten R_{18} und R_{19} tragenden C-Atome miteinander über eine Einfach- oder eine Doppelbindung verknüpft sind, und worin die Substituenten R_1 bis R_5 und G_1 bis G_3 die in Patentanspruch 1 bei der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben, wobei W CH oder N bedeutet

5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin der Substituent R_6 ein Triethylsilyl, Trimethylsilyl, t-Butyldimethylsilyl oder Dimethylphenylsilyl bedeutet.

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin der Substituent R_6 Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, Methoxymethyl, Ethoxymethyl, (2-Methoxypropyl), Ethoxyethyl, Phenoxymethyl oder (1-Phenoxyethyl) bedeutet.

7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin R_4 Wasserstoff ist und R_5 OH, CN, CO_2 -Alkyl, $CONR_aR_b$, worin R_a Wasserstoff, eine niedrige ($C_1 - C_6$), gegebenenfalls verzweigte, cyclische substituierte Alkylgruppe und R_b Wasserstoff, eine niedrige ($C_1 - C_6$), gegebenenfalls verzweigte, oder substituierte Alkylgruppe ist, oder $R_a + R_b$ sind gemeinsam $-(CH_2)_n-$, worin n 2 bis 6 bedeutet, oder $-(CH_2)_nE(CH_2)_n-$, worin E gleich NH, N-Alkyl, O, oder S und n 0 bis 5 ist, Aryl (Phenyl oder Naphthyl), oder ein 6- Heterozyklus ist.

8. Verbindung nach Anspruch 7, worin der 6- Heterozyklus Imidazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl und substituierte Varianten derselben, Imidazolinyl, Thiazolinyl oder Oxazolinyl ist.

9. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, worin R_5 eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat und R_4 OH ist.

10. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, worin R_4 und R_5 gemeinsam Carbonyl ($=O$), Hydrazon ($=N-NH-R_9$, $=N-NR_9R_{10}$) oder Oxim ($=N-OR_{10}$) sind, worin R_9 Wasserstoff, eine niedrige ($C_1 - C_6$), gegebenenfalls verzweigte oder cyclische, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl- oder (Ar)Alkylcarbonyl- (Ar)Alkylcarbonyloxygruppe oder eine Sulfonsäuregruppe, wie Tosyl oder Mesyl ist, und R_{10} Wasserstoff, eine niedrige ($C_1 - C_6$), gegebenenfalls verzweigte oder cyclische,

gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl- oder (Ar)Alkylcarbonylgruppe, eine Sulfonsäuregruppe, wie eine Tosyl- oder Mesylgruppe ist.

- 5 11. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin R₄ und R₅ gemeinsam Substituenten der Art



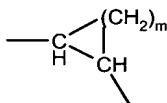
sind, worin Y₁, Y₂ gleich oder verschieden sind und O, S, NH oder N-R₉ (freie Valenzen sind in jedem Fall Wasserstoff), worin R₉ die in Anspruch 10 genannten Bedeutungen hat.

- 10 12. Verbindung nach Anspruch 11, worin Y₁ NH und Y₂ N-R₉ ist und worin R₄ und R₅ durch (CH₂)_n (n = 2, 3 oder 4) verbunden sind.

- 15 13. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, worin G₁ und G₂ gemeinsam oder getrennt bedeuten:

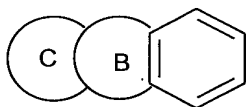
-C(R₁₁ R₁₂)-, worin R₁₁ und R₁₂ Wasserstoff, OH, eine niedrige, gegebenenfalls verzweigte oder cyclische, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl-, Aryl-, (Ar)Alkyloxy- oder Aryloxygruppe oder gemeinsam eine Alkylspirogruppe (C₃-C₇-Spiroring).

- 20 14. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, worin G₁ und G₂ gemeinsam bedeuten

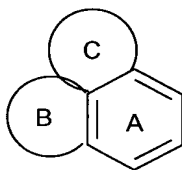


worin m 1 bis 7 ist.

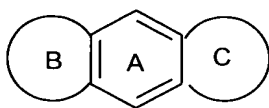
- 25 15. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, worin der tricyclische Substituent Tr ein kondensierter Benzolring der allgemeinen Formel



oder



- 30 oder



ist.

16. Verbindung nach Anspruch 15, worin der Ring A ein substituierter Benzolring ist.

5

17. Verbindung nach Anspruch 15 oder 16, worin einer der Ringe B und C ein gegebenenfalls substituierter heterocyclischer Ring ist und der andere ein substituierter Ring ist, der ein oder mehrere Heteroatome im Ring enthalten kann.

10 18. Verbindung nach einem der Ansprüche 15 bis 17, worin der Benzolring wenigstens einfach substituiert, wobei diese Substituenten Halogene, wie Fluor und Chlor, Halogeno-C₁-C₃-Alkylgruppen, wie Trifluormethyl, C₁-C₃-Alkylgruppen, wie Methyl, C₁-C₃-Alkoxygruppen, wie Methoxy, und die Hydroxygruppe, insbesondere ein Halogen, wie Fluor sind.

15 19. Verbindung nach einem der Ansprüche 15 bis 18, worin der gegebenenfalls substituierte heterocyclische Ring B oder C ein 4 bis 14-gliedriger Ring, vorzugsweise ein 5 bis 7-gliedriger Ring, insbesondere ein 5- bis 7-gliedriger, nichtaromatischer Ring, der ein oder zwei gleiche oder verschiedene Heteroatome enthält, ist.

20 20. Verbindung nach Anspruch 19, worin wenigstens ein Heteroatom des heterocyclischen Ringes (1 bis 3 Heteroatome sind möglich) Stickstoff, Sauerstoff, oder Schwefel sind.

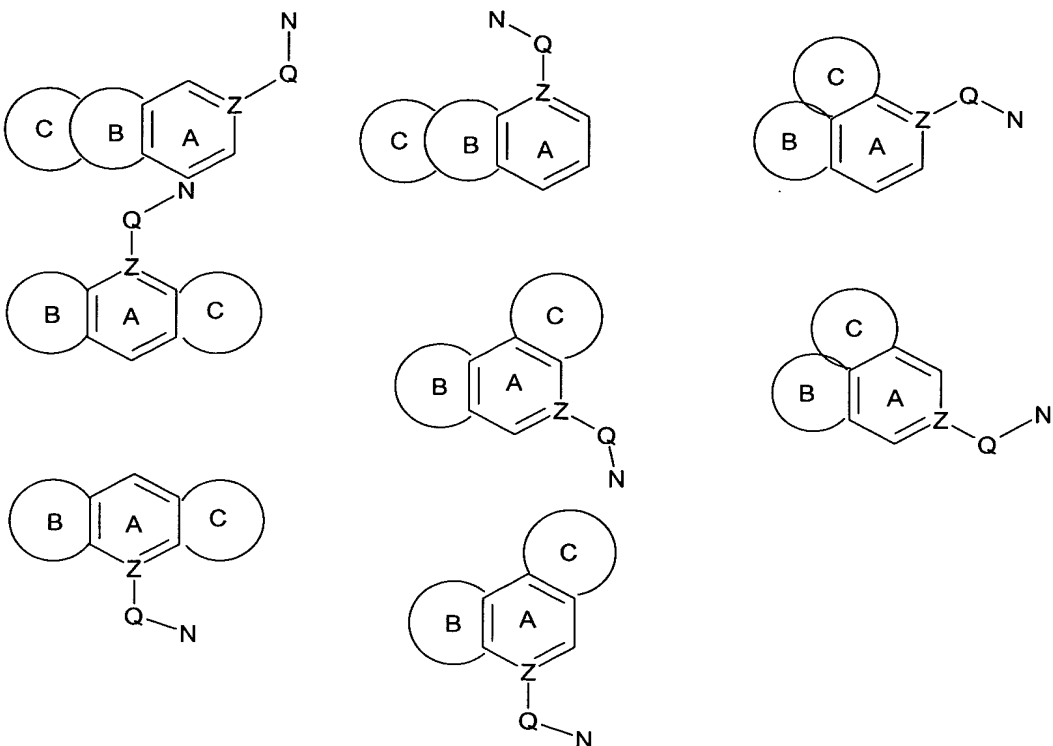
21. Verbindung nach Anspruch 20, worin der heterocyclische Ring B oder C Pyridin, Pyrazin, Pyrimidin, Imidazol, Furan, Thiophen, Pyrrolidin, Piperidin, Hexamethylenimin, Tetrahydrofuran, Piperazin, Morpholin oder Thiomorpholin ist.

25

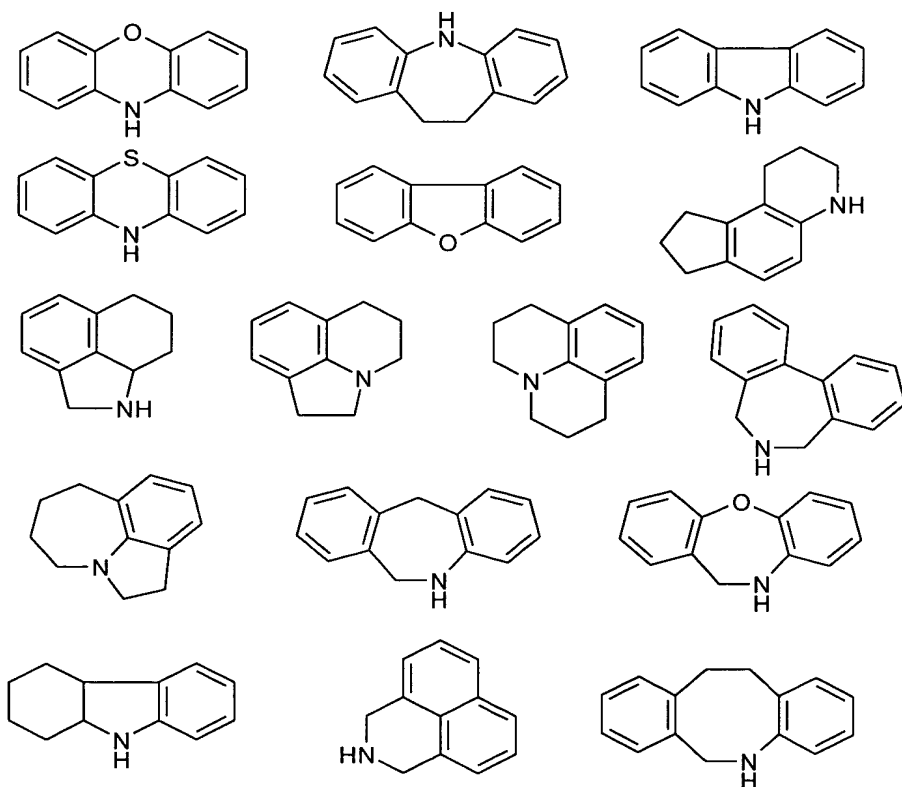
22. Verbindung nach einem der Ansprüche 15 bis 21, worin der 5 bis 8-gliedrige Ring B oder C ein 5 bis 8-gliedriger heterocyclischer oder alicyclischer Ring, oder ein Kohlenstoffring, der wenigstens einfach substituiert ist, ist.

30 23. Verbindung nach Anspruch 22, worin der 5 bis 8-gliedrige Kohlenstoff-Ring ein Benzolring oder ein gesättigter oder ungesättigter Ring, beispielsweise Benzol, Cyclopentan, Cyclopenten, Cyclohexan, Cyclohexen, Cyclohexadien, Cycloheptan, Cyclohepten und Cycloheptadien ist.

35 24. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 23, worin der trizyklische Substituent Tr eine Gruppe einer der nachstehend wiedergegebenen Formeln ist

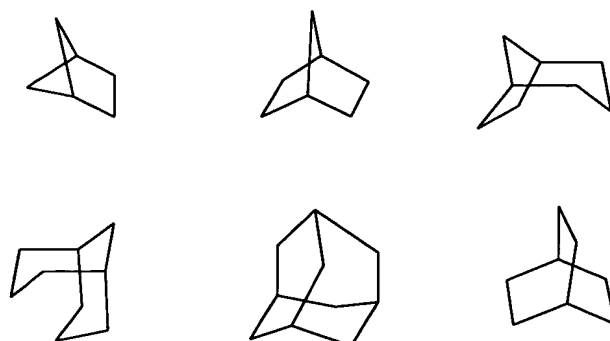


25. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 23, worin der trizyklische Substituent Tr eine Gruppe einer der nachstehend wiedergegebenen Formeln ist



5 26. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 25, worin Tr ein cyclischer oder bicyclischer Kohlenwasserstoff ist.

27. Verbindung nach Anspruch 26, worin Tr eine der nachstehenden Formeln hat:



5

28. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 27, worin der Substituent Tr wenigstens einfach mit R_1 substituiert ist und R_1 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen hat.

29. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 28, worin der Substituent W Stickstoff ist und/oder der Substituent G_1 $-(CH_2)_x-$, worin x gleich 1 oder 2 ist und G_2 $-(CH_2)_y-$, worin y gleich 0 bis 2 ist, mit der Maßgabe, daß $x + y$ gemeinsam wenigstens 2 und höchstens 4 bedeuten.

10

30. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 29, worin die Substituenten G_1 und G_2 gemeinsam oder getrennt voneinander die Bedeutung $-CR_{11}R_{12}-$ haben, worin R_{11} und R_{12} Wasserstoff, Hydroxy, eine niedrige, gegebenenfalls verzweigte oder cyclische, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl-, Aryl, (Ar)Alkoxy-, oder Aryloxygruppe bedeuten.

15

31. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 30, worin G_1 und G_2 sind gemeinsam Alkylspirogruppe (C_3 - C_7 -Spiroring) sind.

20

32. Verfahren zum Herstellen von Verbindungen der Ansprüche 1 bis 31, dadurch gekennzeichnet, daß die kombinatorische oder Parallel-Synthesetechnologie angewendet wird, wobei das Grundmolekül durch eine funktionelle Gruppe (Linker) auf einer festen Phase immobilisiert, die Synthese der Zielverbindung ausgeführt und dann diese Zielverbindung von der festen Phase abgetrennt wird.

25

33. Verfahren nach Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, daß das Grundmolekül an der festen Phase über ein Kohlenstoffzentrum, ein Stickstoffzentrum oder ein Sauerstoffzentrum immobilisiert wird.

34. Verfahren nach Anspruch 32 oder 33, dadurch gekennzeichnet, daß als funktionelle Gruppe (Linker) = $-X(CH_2)_nCO$ ($X = CH_2, CO, O, S, NH$), $-X(CH_2)_nOCO$ ($X = CH_2, CO, O, S, NH$), $-XC_6H_4CH_2-$ ($X = CH_2, CO, O, S, NH$), THP, $-X(CH_2)_nSi(alkyl)_2-$ verwendet wird.

35. Verfahren nach Anspruch 32 oder 33, dadurch gekennzeichnet, daß als funktionelle Gruppe (Linker) = $-X(CH_2)_nCO$ ($X = CH_2, O, NH, So_{0.2}$), $-X(CH_2)_nCS$ ($X = CH_2, O, NH, So_{0.2}$), $X(CH_2)_nJCO$ ($X = CH_2, O, NH, So_{0.2}$; $J = NH, O, S$), $XC_6H_4CH_2$ ($X = CH_2, O, S$) verwendet wird.

36. Verfahren nach Anspruch 32 oder 33, dadurch gekennzeichnet, daß als funktionelle Gruppe (Linker) = $-(CH_2)_nSi(alkyl)_2-$, $-C_6H_4Si(alkyl)_2-$, $-(CH_2)_nSn(alkyl)_2-$, $-C_6H_4Sn(alkyl)_2-$, $-(CH_2)_nS$, $-C_6H_4S$ verwendet wird.

37. Arzneimittel enthaltend wenigstens eine der Verbindungen der allgemeinen Formeln I, II, III oder IV, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben als Wirkstoff.

38. Verwendung wenigstens einer der Verbindungen der allgemeinen Formeln I, II, III oder IV, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben zum Herstellen von Arzneimitteln.

39. Verfahren zum Herstellen von Arzneimitteln, bei dem wenigstens eine der Verbindungen der allgemeinen Formeln I, II, III oder IV mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger und/oder Formulierungshilfsmittel gemischt wird.

Zusammenfassung:

Neue Derivate und Analoga von Galanthamin

Neue Verbindungen der allgemeinen Formel I

